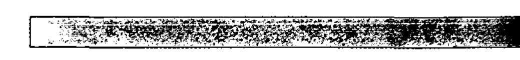
© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Toxoplasmose: Harmlose Unpässlichkeit für Gesunde – lebensbedrohliche Krankheit für Ungeborene und für AIDS-Patienten



Horst ASPÖCK, Herbert AUER & Julia WALOCHNIK

Denisia **6**, zugleich Kataloge des OÖ. Landesmuseums, Neue Folge Nr. **184** (2002), 179-199

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Abstract:

Toxoplasmosis: Harmless indisposition for healthy individuals – life-threatening disease for the unborn and AIDS patients

Toxoplasma gondii **is one of the most frequent parasites of man, occurring throughout the world. In Central Europe at least 30 % of the population is infected, and these individuals harbour living cysts in various organs (particularly in the brain) that remain viable, usually throughout the host's entire life. The parasite is harmless for immunocompetent persons, however, in the immunocompromised patient on one hand and in the unborn whose mother was infected for the first time during her pregnancy, on the other hand, *T. gondii* may lead to serious and also life-threatening diseases, particularly of the central nervous system and of the eye. However, surveillance programs based upon timely serological examinations and adequate chemotherapy can, in most cases, prevent the development of a disease.**

Keywords: ***Toxoplasma*****, toxoplasmosis, biology, epidemiology, congenital toxoplasmosis, HIV, AIDS, serological screening of pregnant women, diagnosis, prophylaxis, therapy.**

1 Einleitung

Mindestens eine von drei Personen, die dieses Kapitel gerade zu lesen beginnen, tragen den Erreger, dem die folgenden Seiten gewidmet sind, mit sich; sie haben in ihrem Gehirn und in ihrer Muskulatur an verschiedenen Stellen des Körpers Zysten von *Toxoplasma gondii*. Diese Zysten sind quasi die Erinnerung an eine irgendwann – vor Wochen, Monaten oder vielleicht vor vielen Jahren oder sogar Jahrzehnten – stattgefundene Infektion, die wahrscheinlich sogar ohne irgendwelche klinische Erscheinungen ablief, allenfalls vielleicht von ein wenig erhöhter Körpertemperatur, Kopfschmerzen und einer wenige Tage andauernden Müdigkeit begleitet war. Solche Zysten (Abb. 1) sind unterschiedlich groß, manchmal kaum mehr als 5 µm, im Gehirn selten mehr als 60 µm, in anderen Organen oft über 100 µm und selten sogar bis 300 µm. Sie gehen aus einer infizierten Zelle des eigenen Körpers hervor, in die der Erreger eingedrungen ist und in der er sich vermehrt, und dabei allmählich den gesamten Zellinhalt als Energiequelle für seine eigene Vermehrung verbraucht, so dass schlussendlich nur ein kugeliges Gebilde übrigbleibt, das zahlreiche – hunderte oder sogar tausende – Toxoplasmen (so genannte Bradyzoiten: Abb. 1) enthält. Die äußere Begrenzung dieser Zyste geht aus der Membran der ursprünglichen Wirtszelle hervor, ist also körpereigen. Dies erklärt auch, warum der Körper keine Abwehrmechanismen dagegen in Gang setzt. Tatsächlich liegen diese Zysten auch reaktionslos im Gewebe.

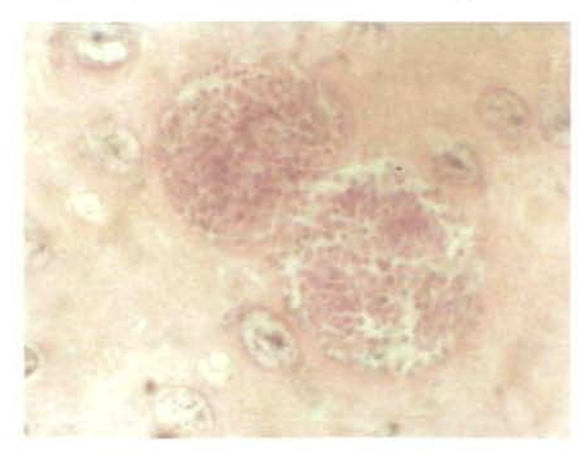


Abb. 1: *Toxoplasma gondii*. Zyste mit zahlreichen Bradyzoiten (nat. Gr. ca. 5 µm) gefüllt (aus ASPÖCK 1994).

Wer solche Zysten in seinem Zentralnervensystem beherbergt – das sind in Mitteleuropa immerhin mindestens 30 %, eher sogar über 50 % aller Menschen, wenn man einen Durchschnitt der in den verschiedenen Altersgruppen und Regionen unterschiedlichen Infektionsraten nimmt – braucht sich deshalb durchaus nicht zu ängstigen – vorausgesetzt, dass sein Immunsystem gesund ist und verlässlich funktioniert. Wer „Zysten-Träger" ist, hat auch eine Immunität gegen *T. gondii*. Und diese Immunität hat für eine Frau im gebärfähigen Alter einen bedeutsamen Vorteil; sie schützt nämlich im Falle einer neuerlichen Infektion das Ungeborene vor einer diaplazentaren Infektion. Wenn allerdings – etwa durch eine HIV-Infektion oder bei einer Transplantation – eine Immunsuppression eintritt, dann können die Zysten platzen und, wenn dies im Gehirn geschieht, zu einer innerhalb von wenigen Tagen tödlichen Enzephalitis führen. Auch eine immunsupprimierte schwangere Frau mit *T. gondii*-Zysten verliert den Schutz, sodass das Ungeborene infiziert werden kann.

2 Der Erreger

2.1 Systematische Stellung

Toxoplasma gondii (NICOLLE & MANCEAUX 1908) gilt heute (wenngleich nicht von allen Autoren unbestritten) als einzige Spezies des Genus *Toxoplasma* NICOLLE & MANCEAUX, 1909.

Die systematische Stellung und das „systematische Umfeld" (also die nahe oder weniger nahe verwandten Genera und die humanmedizinisch wichtigsten Erreger)

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Stamm (Phylum) Alveolata
Unterstamm (Subphylum) Apicomplexa
Klasse (Classis) Gregarinida

Klasse (Classis) Coccidea
Ordnung (Ordo) Adeleida
Familie Cryptosporidiidae
Cryptosporidium parvum (Tyzzer, 1912)
Ordnung (Ordo) Eimeriida
Familie Sarcocystidae
Subfamilie Sarcocystinae

Sarcocystis suihominis Heydorn et al., 1975
Sarcocystis bovihominis Tadros & Laarman, 1976

Subfamilie Toxoplasmatinae

Toxoplasma gondii (Nicolle & Manceaux, 1908)

Hammondia[1] *hammondi* Frenkel & Dubey, 1975
Hammondia[1] *heydorni* (Tardos & Laarman, 1976)

Neospora caninum Dubey & al., 1988

Familie Eimeriidae
Isospora belli Wenyon, 1923
Cyclospora cayetanensis Ortega, Gilman & Sterling, 1994
Klasse (Classis) Haematozoa
Ordnung (Ordo) Haemosporida
Familie Plasmodiidae
Plasmodium vivax (Grassi & Feletti, 1890)
Plasmodium ovale Stephens, 1922
Plasmodium malariae (Laveran, 1881)
Plasmodium falciparum (Welch, 1897)
Ordnung (Ordo) Piroplasmida
Familia Babesiidae
Babesia divergens M'Fadyean & Stockman, 1911

[1] *Hammondia* ist ein Paraphylum, weil sich *H. hammondi* als Adelphotaxon von *Toxoplasma gondii* und *Hammondia heydorni* als Schwesterart von *Neospora caninum* erwiesen hat (Mugridge et al. 1999; Tenter et al. 2002).

Abb. 2: Die systematische Stellung und das systematische Umfeld von *Toxoplasma gondii*. Humanpathogene Spezies in rotem Kasten.

sind aus Abbildung 2 ersichtlich (vgl. Aspöck et al. 2002, Mugridge et al. 1999, Tenter et al. 2002). *T. gondii* ist – wie alle Kokzidien und Haemosporida – durch einen komplizierten Entwicklungszyklus gekennzeichnet, der in Abbildung 3 veranschaulicht wird. Obwohl der Erreger schon 1900 entdeckt und 1908 gültig beschrieben wurde und nach Aufdeckung der Pathogenität in den 1920er Jahren und später nach dem Nachweis der großen Bedeutung von *T. gondii* als Ursache schwerer pränataler Infektionen Gegenstand intensiver Forschungen war, die schon bis zum Ende der 1960er Jahre zu etwa 10.000 wissenschaftlichen Arbeiten, darunter ca. 100 Monographien, über *T. gondii* geführt hatte, blieben wesentliche Teile des Entwicklungszyklus und damit die systematische Stellung unbekannt. Man wusste zunächst nur, dass sich der Mensch infizieren und dass er erkranken kann, aber man wusste zunächst gar nichts über Quellen und Wege der Infektion. Heute geradezu abenteuerlich erscheinende Vorstellungen bestanden damals (Historische Übersicht: Aspöck 1994). Man wusste nur, dass der Mensch und viele Tiere infiziert werden können, dass sich der Erreger in verschiedenen kernhaltigen Zellen vermehren und schließlich Zysten bilden kann, aber damit kannte man quasi nur „die eine Seite des Mondes". Erst Ende der 60er und Anfang der 70er Jahre des 20. Jahrhunderts gelang die vollständige Aufklärung des Zyklus (Hutchison 1965,

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

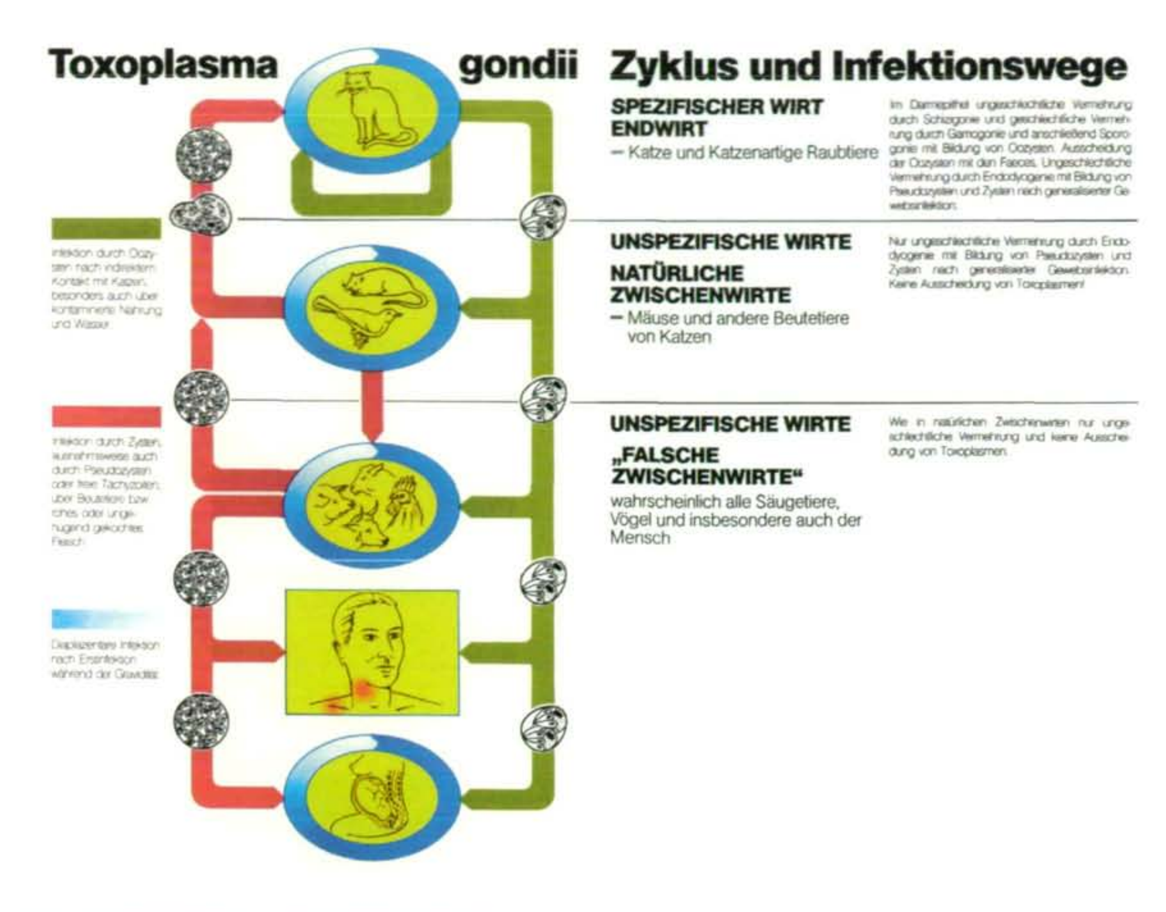


Abb. 3: Entwicklungszyklus von *Toxoplasma gondii*.

HUTCHISON et al. 1971; DUBEY et al. 1970a, b; PIEKARSKI & WITTE 1971; DUBEY & BEATTIE 1988) und damit wurde klar, dass *T. gondii* zu den Apicomplexa und damit in die weitere Verwandtschaft der Malaria-Erreger gehört.

2.2 Entwicklungszyklus und Infektionswege

Heute wissen wir, dass die Katze, wie überhaupt alle katzenartigen Raubtiere, eine Schlüsselstellung im Zyklus einnimmt, während alle anderen Tiere einschließlich des Menschen für den Ablauf des Zyklus von *Toxoplasma gondii* bedeutungslos sind – mit Ausnahme der natürlichen Beutetiere der Katzen, die als natürliche Zwischenwirte fungieren (Abb. 3).

Diese Zwischenwirte beherbergen in ihrem Gehirn, in ihrer Muskulatur und in anderen Organen die oben erwähnten Zysten (Abb.1, 9). Frisst etwa eine Katze eine Maus, die solche Zysten beherbergt, dann werden im Darm der Katze diese in den Zysten eingeschlossenen Bradyzoiten frei, sie dringen in Darmepithelzellen ein und vermehren sich dort ungeschlechtlich; dabei wird ihr Stoffwechsel so sehr „angekurbelt“, dass die Geschwindigkeit ihrer Vermehrung gegenüber den Bradyzoiten (griechisch βραδύσ, bradys = langsam) zunimmt; die Zweiteilungen erfolgen in Abständen von wenigen Stunden, weshalb dieses Stadium durchaus treffend als Tachyzoiten (griechisch ταχύσ, tachys = schnell) bezeichnet wird[1].

Abb. 6b, 7 und 8 zeigen den Aufbau eines solchen Tachyzoiten. Er hat eine Länge von etwa 6-8 µm und eine etwa zitronenspalten-(oder halbmond- oder kipfel-)förmige Gestalt und ein etwas verschmälertes Vorderende. Dieses Vorderende trägt den (für alle Apicomplexa charakteristischen, wenngleich im einzelnen recht unterschiedlich gebauten) Apikalkomplex. Dieser besteht bei *T. gondii* aus einem Ring, dem aus Mikrotubuli aufgebauten Konoid (Abb. 7-8), das von so genannten Rhoptrien begleitet wird. Diese Rhoptrien sind sackförmige Gebilde die Enzyme enthalten, die beim Eindringen in die Wirtszelle

[1] Andere Bezeichnungen sind Zystozoiten für Bradyzoiten, Endozoiten für Tachyzoiten. Das Wort Trophozoiten wird manchmal für Tachyzoiten und Bradyzoiten verwendet, manchmal nur für Tachyzoiten.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at



Abb. 4: Pseudozyste von *Toxoplasma gondii* (= Wirtszelle mit Tachyzoiten).

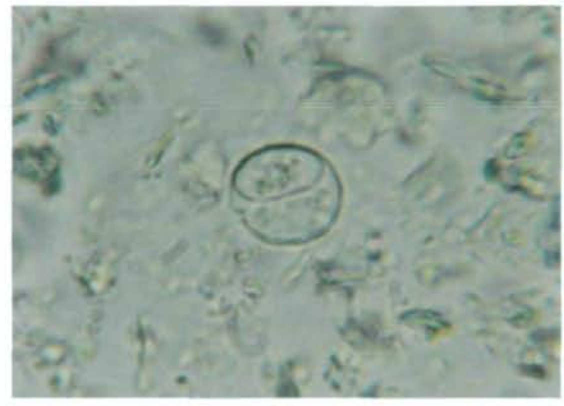


Abb. 5: Oozyste von *Toxoplasma gondii*. Nat. Größe ca. 12 µm.

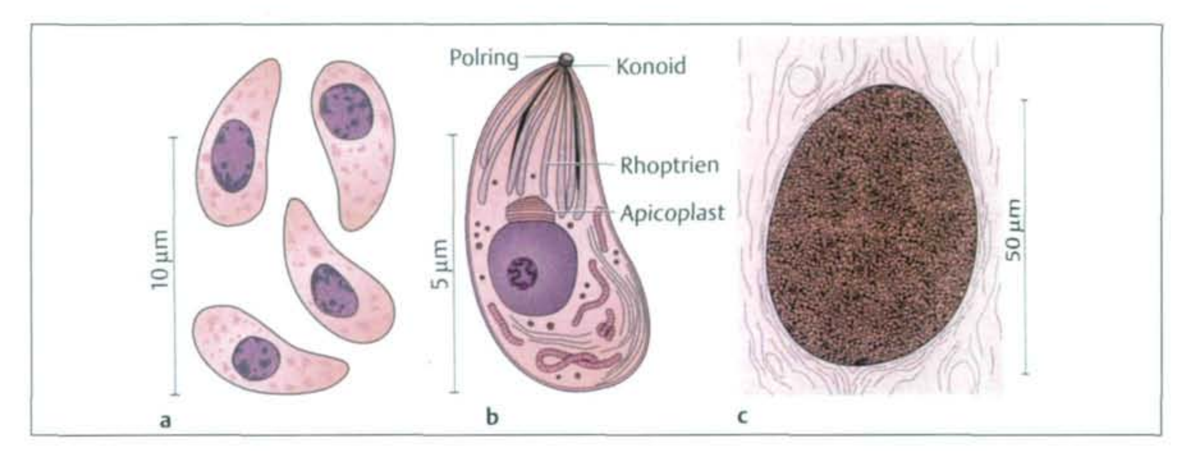


Abb. 6: *Toxoplasma gondii*. Schematische Darstellung von Tachyzoiten (**a**) und (**b**) und einer Zyste (**c**) (aus ECKERT 2001).

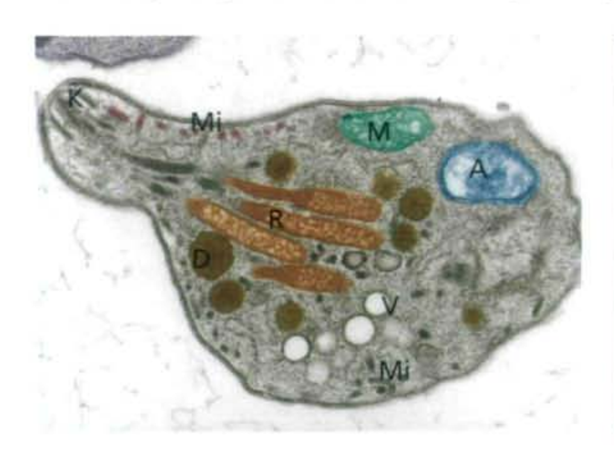


Abb. 7: *Toxoplasma gondii*. Transmissionselektronenoptische Aufnahme des Vorderendes eines Tachyzoiten (Apikalregion und Konoid vorgestülpt). A = Apikoplast; D = Dense body, K = Konoid; M = Mitochondrion; Mi = Mikronemen, R = Rhoptrien, V = Vakuole (Orig.-Foto Prof. Dr. H. MEHLHORN).

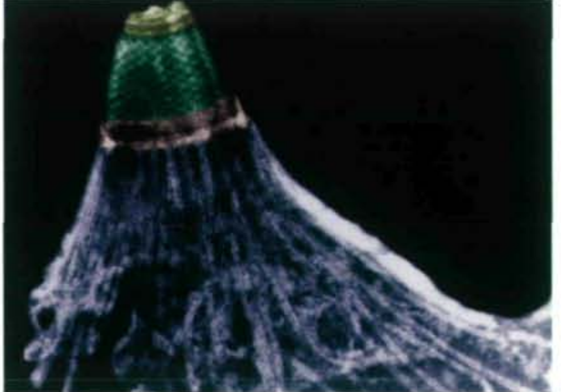


Abb. 8: *Toxoplasma gondii*. Transmissionselektronenoptische Aufnahme der Apikalregion eines Tachyzoiten. Das aus Mikrotubuli aufgebaute Konoid und die subpellikulären Mikrotubuli treten deutlich hervor. (Orig.-Foto Prof. Dr. H. MEHLHORN).

ausgestoßen werden und dabei eine wichtige Funktion erfüllen. Diese Penetration der Zelle – sie erfolgt innerhalb von einigen Sekunden – ist durch das Zusammenwirken von Konoid und Rhoptrien ein mechanisch-enzymatischer Prozess, der dazu führt, dass *T. gondii* beim Eindringen von Teilen der Zellmembran der Wirtszelle in ei-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

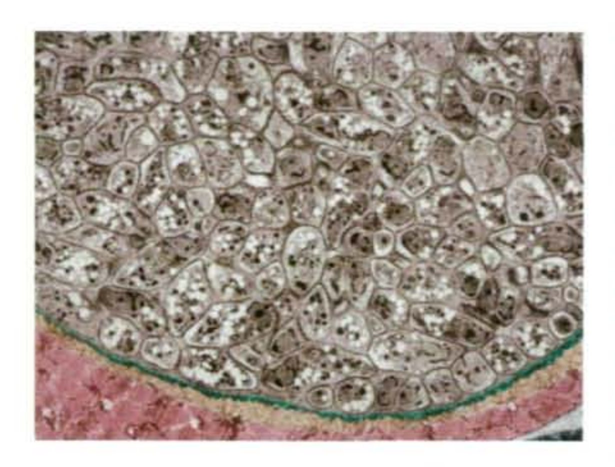


Abb. 9: *Toxoplasma gondii*. Zyste in der Muskulatur mit zahlreichen Bradyzoiten (Orig.-Foto Prof. Dr. H. MEHLHORN).

ne sogenannte parasitophore Vakuole eingeschlossen wird, in der die Vermehrung abläuft. Außer dem Apikalkomplex fallen in der *Toxoplasma*-Zelle alle Zellorganellen auf, die für eine hochentwickelte eukaryote Zelle typisch sind: Nucleus, endoplasmatisches Reticulum, Golgi-Apparat, Mitochondrion und ein erst vor wenigen Jahren genauer untersuchtes, lange Zeit kaum beachtetes, ja sogar oft übersehenes und in seiner Funktion früher gänzlich unbekanntes Organell, der Apikoplast. Die Aufklärung der Natur dieses Organells war in der Tat mehr als überraschend. Es stellte sich nämlich heraus, dass dieser Apikoplast DNA enthält, also – neben Nucleus und Mitochondrion – einen dritten Ort in der Zelle darstellt, der genetische Information beherbergt. Weitere Untersuchungen ergaben, dass er der Rest eines Plastiden ist, also jenes Zellorganells, das für die Photosynthese der Pflanzen verantwortlich ist. Irgendwann in der Evolution – vielleicht vor einigen 100 Millionen von Jahren – müssen die Vorfahren der Toxoplasmen (und aller heute lebenden Apicomplexa, die so einen Apikoplast besitzen) eine Grünalge aufgenommen haben und deren Plastiden nicht verdaut, sondern als Symbionten akzeptiert haben. Teile des Genoms wurden in den Zellkern der Wirtszelle aufgenommen, nur ein Teil der DNA blieb in dem Plastiden, der schließlich zu dem verkümmerte, was wir heute als Apikoplast bezeichnen. Wir wissen heute, dass der Apikoplast bei der Fettsäure-Synthese eine Rolle spielt, die dabei anders abläuft als in einer Säugetier-Zelle. Dies hat neue Möglichkeiten einer Therapie eröffnet, weil Medikamente eingesetzt werden konnten, die zwar in die Fettsäure-Synthese der Toxoplasmen, nicht aber in die des Säugetier-Wirts (also z.B. des Menschen) eingreifen.

Zurück zur Entwicklung von *T. gondii* in der Katze. Die im Darmepithel ablaufende ungeschlechtliche Vermehrung bezeichnet man als Schizogonie, ein solcher Schizogonie-Zyklus endet damit, dass aus den Darmzellen Toxoplasmen frei werden, die wiederum andere Darmzellen befallen und eine neuerliche Schizogonie einleiten. Nach mehreren Generationen und etwa 3-10 Tagen nehmen die eingedrungenen Toxoplasmen allerdings einen anderen Weg. Sie vermehren sich nicht, sondern wandeln sich zu Geschlechtszellen (Gameten) um. Diese vereinigen sich zu einer Zygote, und diese Zygote wandelt sich in eine Oozyste um, die mit den Exkrementen der Katze ausgeschieden wird. Zum Zeitpunkt der Ausscheidung ist die Oozyste unreif und nicht infektiös (Abb. 5). Durch Zutritt von Sauerstoff in ausreichend feuchtem Milieu entwickelt sie sich im Freien innerhalb von etwa 2 Tagen zu einer infektionstüchtigen Oozyste, die zwei Sporozysten mit je 4 Sporozoiten enthält (Abb. 3). Eine Katze scheidet in ihrem Leben in der Regel nur einmal Oozysten aus und zwar insgesamt bis etwa 100 Millionen, verteilt über einen Zeitraum von etwa drei Wochen, mit einem Maximum nach etwa 1 Woche, danach ist sie gegenüber weiteren *Toxoplasma*-Infektionen immun. In Mitteleuropa sind etwa 1 bis 2 % aller Katzen Ausscheider von Oozysten, und insgesamt etwa 50 bis 60 % der Katzen sind immun, was der Beweis dafür ist, dass sie einmal mit *T. gondii* infiziert worden sind (EDELHOFER & ASPÖCK 1996). Nimmt eine andere Katze, die noch niemals mit Toxoplasmen (in welcher Art auch immer) infiziert wurde, diese Oozyste auf, dann werden im Darm die Sporozoiten frei, dringen in die Darmzellen ein, und der weitere Prozess ist ähnlich wie bei der Aufnahme von Zysten und dem Eindringen von Bradyzoiten, nur dass die Präpatenzperiode (das ist die Zeit von der Aufnahme bis zum Ausscheiden der Erreger) länger, nämlich etwa 20 Tage dauert. Letztlich werden aber wieder Oozysten ausgeschieden. Nimmt ein anderes Säugetier Oozysten auf, dann werden ebenfalls die Sporozoiten frei, dringen in Darmzellen, vermehren sich ungeschlechtlich, führen aber niemals zur Bildung von Gameten, weshalb niemals Oozysten entstehen können. Hingegen dringen die Tachyzoiten in das Blutgefäßsystem, werden in zahlreiche andere Organe verbreitet, vermehren sich auch dort ungeschlechtlich (die Zelle, die eine parasitophore Vakuole enthält, in der sich die Parasiten vermehren, wird als Pseudozyste bezeichnet: Abb. 4), bis sie sich nach wenigen Tagen und Vermehrungszyklen unter dem Druck des Immunsystems zu Bradyzoiten umwandeln, wobei die Bildung einer Zyste eingeleitet wird. Auch bei der Katze gelangen die Toxoplasmen ins Blutgefäßsystem und damit in andere Organe, und auch bei der Katze kommt es letztlich zur Bildung von Zysten.

Die Phase der Bildung der Geschlechtszellen im Katzendarm wird als Gametogonie bezeichnet, die der Bildung der Oozysten und deren Reifung mit Bildung der

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Sporozoiten als Sporogonie. Diese drei Phasen – Gametogonie, Sporogonie und Schizogonie – sind nicht nur für Toxoplasmen, sondern – in verschiedenen Abwandlungen – für alle Kokzidien, z.B. auch die Malaria-Parasiten, charakteristisch. Gametogonie und Sporogonie können nur nach Infektion einer nicht-immunen Katze (oder eines anderen Feliden) erfolgen, während in allen anderen Säugetieren nur eine ungeschlechtliche Vermehrung, eben die Schizogonie mit abschließender Bildung von Zysten (Abb. 1, 6c, 9) möglich ist.

Potentielle Wirte von *T. gondii* – das sind neben Katzen wahrscheinlich alle Säugetiere und vermutlich die meisten Vögel, können sich also durch zwei verschiedene Stadien – allerdings durchwegs auf oralem Wege – infizieren: durch Oozysten (nach in der Regel indirektem Kontakt mit Katzen) oder durch die Aufnahme von zystenhaltigem Fleisch. Darüber hinaus sind grundsätzlich auch Infektionen durch Tachyzoiten, beim Menschen vorwiegend durch seltene unglückliche Zufälle, z. B. durch Nadelstichverletzungen beim Laborpersonal oder durch Bluttransfusionen, möglich. Im wesentlichen infiziert sich der Mensch aber entweder durch Nahrung, die mit sporulierten (= reifen) Oozysten kontaminiert ist (z.B. Salat, Erdbeeren oder irgendwelche Nahrungsmittel, die mit Erde verunreinigt sind) oder durch Genuss von ungenügend gekochtem Fleisch, besonders Schweinefleisch oder Schaffleisch.

Man sollte dazu wissen, dass sporulierte Oozysten in genügend feuchten Milieu (z.B. im feuchten Erdboden oder in Wasser) jahrelang (durchaus 5 Jahre) infektionstüchtig bleiben können. Hitze (z.B. 80 °C, 5 Minuten) tötet sowohl Oozysten als auch Zysten verlässlich ab.

3 Formen der klinischen Manifestation der *Toxoplasma*-Infektionen

Eine Infektion ist noch nicht eine Infektionskrankheit, dies gilt besonders auch für Infektionen mit *T. gondii*. Grundsätzlich sind drei Gruppen von klinischer Manifestation zu unterscheiden, die drei ganz unterschiedliche Gruppen von Infizierten betreffen:

1.) die postnatale Toxoplasmose bei Immunkompetenten;

2.) die postnatale Toxoplasmose bei Immunsupprimierten und

3.) die pränatale *Toxoplasma*-Infektion mit einer außerordentlichen Vielfalt von Formen klinischer Manifestationen.

3.1 Toxoplasmose bei Immunkompetenten

Immungesunde Menschen, die erstmals in ihrem Leben irgendwann, gleich, ob als Kind oder als Erwachsener in irgendeinem Alter, mit *T. gondii* infiziert werden, reagieren meist gar nicht oder kaum merklich auf die Infektion. Die meisten früheren Studien besagen, dass mehr als 90 % der Infizierten gesund bleiben und weniger als 10 % (nach manchen Autoren, z.B. GROSS 1994; nur 1-5 %) Krankheitserscheinungen – Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen und in einem kleinen Teil eine Lymphadenitis der nuchalen und zervikalen Lymphknoten – entwickeln.

Neuere und besonders sorgfältige Studien kommen zu dem Ergebnis, dass doch ein etwas höherer Prozentsatz zumindest leichte Reaktionen, z.B. in Form von außergewöhnlicher Müdigkeit, Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit und eventuell subfebrilen Temperaturen zeigt. Wie immer auch: Für einen Menschen mit gesundem Immunsystem ist eine *Toxoplasma*-Infektion ein harmloses Ereignis, und wenn das Immunsystem des Infizierten intakt bleibt, ändert sich daran nichts. Nach wenigen Tagen setzt die Antikörperbildung ein, die die Vermehrung der Toxoplasmen bald zum Stillstand bringt und die Bildung von Zysten induziert. Das Ausbleiben von klinischen Symptomen nach einer *Toxoplasma*-Infektion betrifft – das muss man besonders betonen – ebenso den größten Teil der Schwangeren, unabhängig davon, ob dabei das Ungeborene infiziert wird oder nicht. Eine Beobachtung verdient indes besonderes Interesse – nicht zuletzt deshalb, weil sie von einer österreichischen Wissenschaftlerin, der Pathologin Prof. Dr. Alexandra PIERINGER-KUCHINKA, übrigens schon vor über einem halben Jahrhundert, gemacht wurde. Sie fand heraus, dass jene Personen, bei denen klinische Beschwerden, insbesondere in der ausgeprägten Form der Lymphadenitis toxoplasmotica (sie wird als Lymphadenitis PIERINGER-KUCHINKA bezeichnet) auftreten, durch einen bestimmten Konstitutionstypus charakterisiert sind. Es handelt sich fast durchwegs um zarte, infektionsanfällige Personen, häufig mit melancholischem bis traurigen Gesichtsausdruck, vorwiegend junge Menschen und zu etwa 2/3 Frauen. PIERINGER-KUCHINKA fiel die Ähnlichkeit dieser Menschen mit jenen auf den Bildern des italienischen Renaissance-Malers Sandro BOTTICELLI (1445-1510) auf, und sie nannte diesen Typus BOTTICELLI-Typus (ASPÖCK 1996). Wenn man sich die Bilder von BOTTICELLI ansieht, findet man tatsächlich durchwegs nur traurig, zumindest ernst und versonnen blickende, meist zerbrechlich wirkende, schöne Menschen. Sind dies tatsächlich jene Menschen, die auf eine *Toxoplasma*-Infektion mit ausgeprägteren Krankheitserscheinungen reagieren als robuste und fröhlich wirkende Menschen?

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at



Abb. 10: Die Bedeutung des Zeitpunkts der Erstinfektion der schwangeren Frau mit *Toxoplasma gondii* für das Ungeborene (schematische Darstellung). Weiße Linie: Wahrscheinlichkeit der diaplazentaren Infektion; sie steigt im Verlauf der Schwangerschaft stetig an.
Rote Linie: Ausmaß der Schädigung des Ungeborenen im Falle einer diaplazentaren Infektion; sie sinkt im Verlauf der Schwangerschaft. Plakativ ausdrückt: Wenn es in der Frühschwangerschaft zu einer diaplazentaren Infektion kommt (was sehr selten der Fall ist), führt dies zum Abortus. Eine Erstinfektion der Frau zu Ende der Schwangerschaft, führt fast immer auch zu einer Infektion des Foetus, der aber ohne irgendwelche Symptome zur Welt kommt – allerdings später erkranken kann.

Schwere Krankheitsbilder nach Infektionen mit *T. gondii* sind bei Immunkompetenten äußerst selten. Wir wissen allerdings heute verlässlich, dass die gefürchtete Augentoxoplasmose in der Form einer Retinochorioiditis auch bei Menschen ohne (bekannte) Beeinträchtigung des Immunsystems nach postnataler Infektion auftreten kann (DUTTON 2001); dabei sind noch manche wichtige Fragen unbeantwortet. Möglicherweise kommen nur bestimmte *Toxoplasma*-Stämme als Erreger einer Augentoxoplasmose in Betracht, möglicherweise ist (zudem?) irgend ein kleiner, insgesamt gesehen eher bedeutungsloser (genetisch bedingter? erworbener?) Immundefekt (z.B. in der Form der mangelhaften Ausbildung eines bestimmten Zytokins) eine notwendige Voraussetzung. Die überwältigende Mehrzahl aller Augentoxoplasmosen (vielleicht 98 oder 99 %) sind indes auf eine pränatale Infektion zurückzuführen.



Abb. 11: Hydrocephalus als Folge einer pränatalen Toxoplasmose bei einem 14 Monate alten Mädchen: Seit Geburt starke Größenzunahme des Kopfes und Verdünnung der Schädelknochen, Atrophie der Kopfschwarte, Stauung der Schädelvenen, Abdrängung der Ohrmuscheln nach unten und Sonnenuntergangphänomen der Augen. Die Augenhintergrunduntersuchung ergab den für Toxoplasmose typischen Befund einer Chorioretinitis. Im Liquor war der Eiweißgehalt stark erhöht. Röntgenologisch ließen sich intrakranielle Verkalkungen nachweisen. Im Serum wurden mit der indirekten Immunfluoreszenztechnik *Toxoplasma*-spezifische IgM gefunden (aus SIMON & JÄNNER 1981).

3.2 Postnatale Infektion bei Immunsupprimierten

So harmlos eine Infektion mit *T. gondii* für den im-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

mungesunden Menschen ist, so gefährlich, ja lebensbedrohlich ist sie für den Patienten mit beeinträchtigtem Immunsystem, z.B. für den HIV-Positiven oder den unter immunsupprimierender Therapie stehenden Transplantationspatienten. Dies gilt sowohl für eine Erstinfektion als auch für die Reaktivierung jahrelang reaktionslos im Gewebe ruhender Zysten. Wenn die Knute des Immunsystems wegfällt, können sich nicht nur frisch in den Körper eingedrungene Toxoplasmen schrankenlos vermehren, sondern auch aus alten Zysten frei werdende Bradyzoiten sich in Tachyzoiten umwandeln und benachbarte Zellen infizieren und zerstören. So kann ein Mensch, der sich z.B. im Alter von 10 Jahren mit *T. gondii* infiziert hat, die Infektion ohne Krankheitserscheinungen überstanden hat und seither Zysten im Gehirn mit sich trägt, 30 Jahre später an eben dieser *Toxoplasma*-Infektion zugrunde gehen, wenn er sich z.B. im Alter von 30 Jahren mit HIV infiziert, dann allmählich die Funktionstüchtigkeit seines Immunsystems einbüßt und 10 Jahre später die Krankheit AIDS entwickelt, in deren Verlauf die alten Zysten von *T. gondii* platzen und die Bradyzoiten entlassen können, die umliegende Zellen befallen und zu einer Hirntoxoplasmose in der Form einer Enzephalitis führen. So wie der mit HIV Infizierte erst im Verlauf von Jahren, wenn das Immunsystem mehr und mehr beeinträchtigt wird, zunehmend für bestimmte Sekundärerkrankungen durch opportunistische Erreger anfällig wird, so ist auch die Gefahr, an Toxoplasmose zu erkranken (und wenn nicht sofort behandelt wird, daran zu sterben) erst akut, wenn die Zahl der CD4-Lymphozyten stark abgesunken ist. Aus diesem Grund beginnt man bei einem gefährdeten HIV-Positiven mit einer Chemoprophylaxe, sobald die CD4-Lymphozyten im Blut 100 (von ursprünglich etwa 1000)/µl erreicht haben.

3.3 Pränatale *Toxoplasma*-Infektion

Schon im Jahre 1923 wurde von dem tschechischen Ophthalmologen J. Janku bei einem Kind eine schwere Augenerkrankung beschrieben, als deren Ursache 1928 C. Levaditi eine Infektion mit *T. gondii* feststellte. Aber erst 1939 gelang Wolf, Cowen & Paige auf experimenteller Grundlage der endgültige Nachweis der Bedeutung von *T. gondii* als Erreger pränataler Infektionen beim Menschen. Seit damals konzentrierte sich die Toxoplasmose-Forschung weltweit zu erheblichem Teil auf alle jene Fragen, die mit der Entstehung einer pränatalen Toxoplasmose zusammenhängen. Vieles wurde geklärt, aber noch immer lassen sich manche Fragen nicht oder zumindest nicht ausreichend beantworten. Der Stand des Wissens kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

Wenn eine schwangere Frau erstmals in ihrem Leben mit *T. gondii* infiziert wird, kann sich der Erreger – da er ja in einen nicht-immunen Wirt gelangt – im Körper der Frau ausbreiten, so auch in die Plazenta gelangen und von dort aus, eben diaplazentar, den Embryo bzw. Foetus infizieren. Die Wahrscheinlichkeit, dass das Ungeborene infiziert wird, ist zu Beginn der Schwangerschaft außerordentlich gering, in den allerersten Tagen fast 0, sie steigt aber kontinuierlich an und erreicht unmittelbar vor der Geburt mehr als 80 %. Umgekehrt proportional ist die Schwere der Erkrankung des Kindes. Wenn es tatsächlich in der frühen Embryonalperiode zu einer diaplazentaren Infektion kommt, führt dies in der Mehrzahl der Fälle zu einem Absterben der Frucht (Abb. 10). Dies ist auch durchaus verständlich, wenn man bedenkt, dass *T. gondii* als ausschließlich intrazellulärer Parasit bei einer frühen Infektion einen erheblichen Teil der noch geringen Zahl von Zellen zerstört, was mit dem Leben einfach nicht vereinbar ist. Es kann als sicher gelten, dass der Großteil solcher frühen Infektionen unbemerkt bleibt, weil ein Abortus eintritt, ehe die Frau noch von ihrer Schwangerschaft gewusst hat. Und auch wenn sie den Abortus als solchen registriert, wird kaum der kausale Zusammenhang mit einer Infektion mit *T. gondii* erkannt werden.

Wenn die Infektion hingegen spät, im letzten Drittel der Schwangerschaft eintritt, also den schon fast reifen Foetus trifft, dann wird in den meisten Fällen das Kind bei der Geburt keine klinischen Symptome zeigen. Es ist allerdings nur scheinbar gesund, denn eine pränatale Infektion mit *T. gondii* führt in den weitaus meisten Fällen postpartal, meist in den ersten Lebensjahren, zu einer klinischen Manifestation, vor allem in der Form einer Retinochorioiditis, manchmal aber auch zu einer mentalen Retardation. Es sind Fälle beschrieben worden, in denen die Augentoxoplasmose erst Jahrzehnte nach der Geburt manifest geworden ist. Als die besonders gefährliche Schwangerschaftsperiode für den Foetus muss das 2. Trimenon gesehen werden. In dieser Zeit ist die Wahrscheinlichkeit der diaplazentaren Infektion bereits hoch (ca. 30 %), der Foetus überlebt meist, aber die Schädigungen sind zumeist schwer. Die Mütter von Kindern, die mit Hydrocephalus, Kalzifikationen im Gehirn und schweren Augenschädigungen (Abb. 11) als Folge pränataler *Toxoplasma*-Infektionen zur Welt kommen, wurden fast durchwegs etwa in der Mitte der Schwangerschaft infiziert. Gerade auch an dieser Stelle muss man betonen, dass eine Frau, die ein durch pränatale Toxoplasmose schwer geschädigtes Kind zur Welt bringt, selbst von ihrer Infektion zumeist nichts bemerkt, also keine klinischen Erscheinungen

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

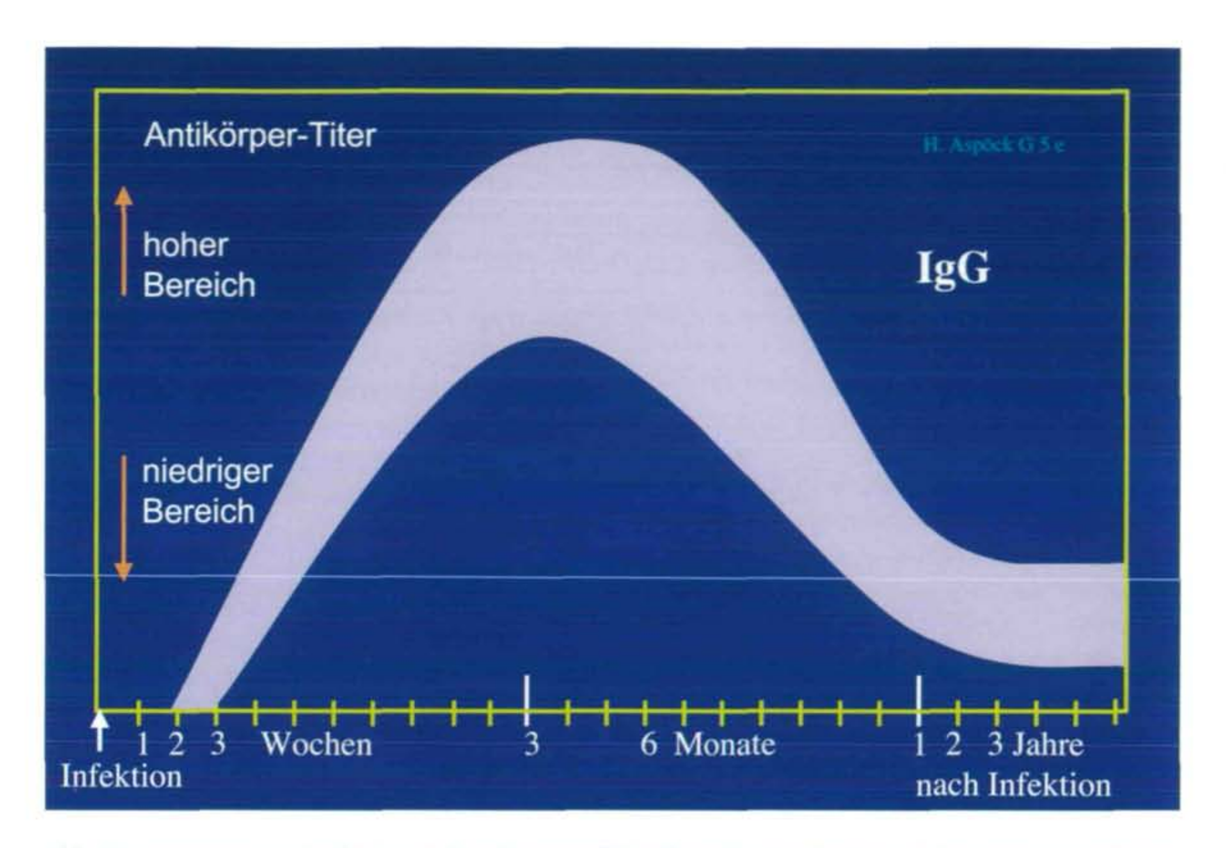


Abb. 12: Immunantwort nach Infektion mit *Toxoplasma gondii*: Bandbreite des typischen Verlaufs der Konzentration der spezifischen IgG-Antikörper bei immunkompetenten Menschen. Niedrige Titer können den Beginn einer Infektion anzeigen, sind aber auch für lange (Jahre und Jahrzehnte) zurückliegende Infektionen charakteristisch.

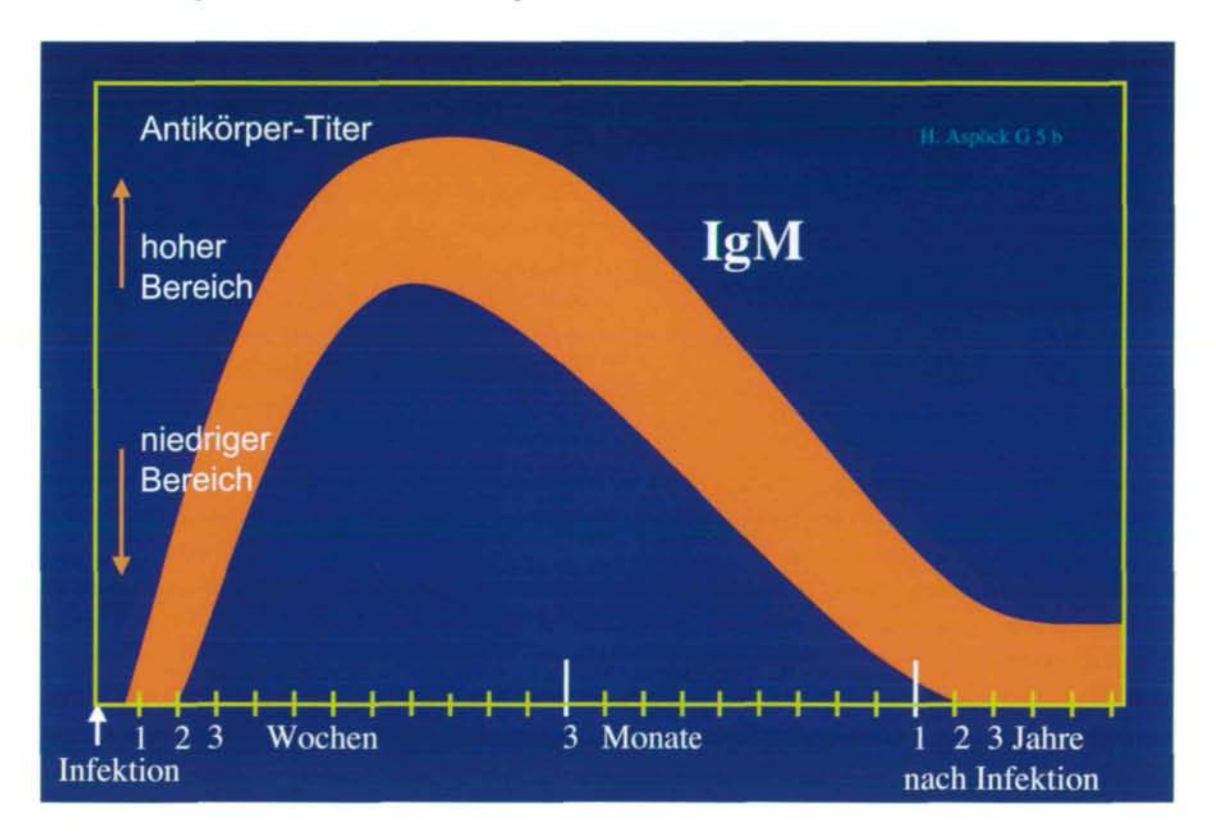


Abb. 13: Immunantwort nach Infektion mit *Toxoplasma gondii*. Bandbreite des typischen Verlaufs der Konzentration der spezifischen IgM-Antikörper bei immunkompetenten Menschen. In der Regel verschwinden IgM-Antikörper innerhalb eines Jahres, sie können jedoch in niedrigen Titern auch jahrelang persistieren und so den Beginn einer Infektion vortäuschen.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

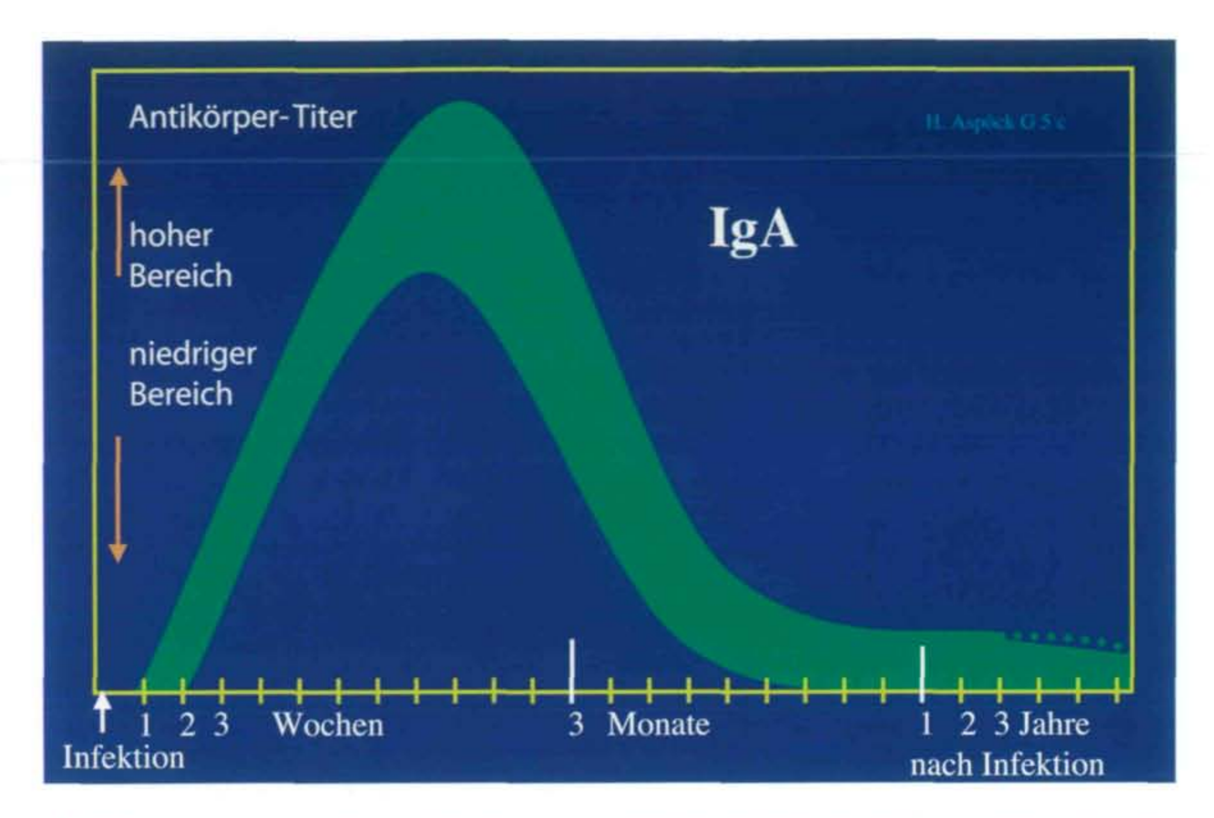


Abb. 14: Immunantwort nach Infektion mit *Toxoplasma gondii*. Brandbreite des typischen Verlaufs der Konzentration der spezifischen IgA-Antikörper bei immunkompetenten Menschen. In der Regel verschwinden IgA-Antikörper innerhalb weniger Monate, längere Persistenz ist sehr selten. Allerdings gibt es im übrigen durchaus gesunde Menschen, bei denen die Produktion humoraler IgA-Antikörper gestört ist.

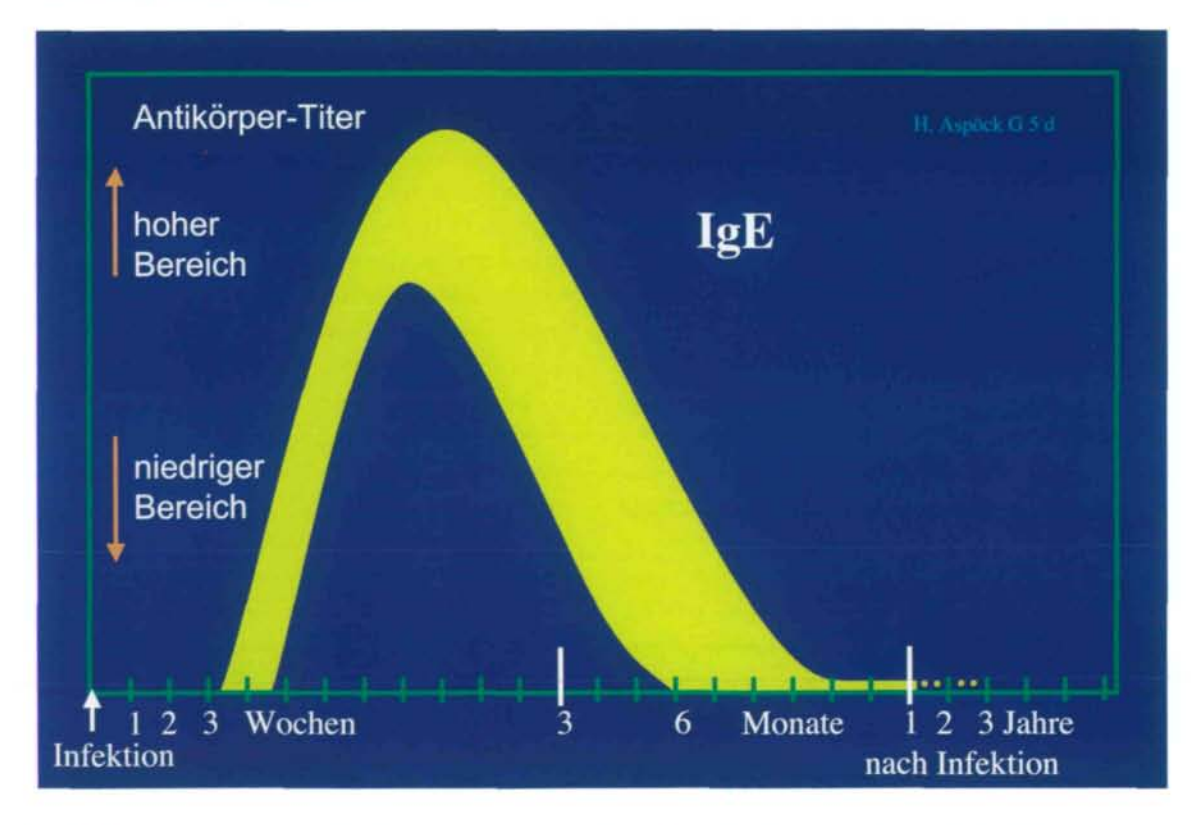


Abb. 15: Immunantwort nach Infektion mit *Toxoplasma gondii*. Brandbreite eines typischen (häufigen) Verlaufs der Konzentration der spezifischen IgE-Antikörper bei immunkompetenten Menschen. IgE-Antikörper sind zumeist nur wenige Monate p.i. nachweisbar, im einzelnen ist die Variationsbreite der Dynamik jedoch erheblich.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

zeigt, vielleicht sich einige Tage müde fühlt, allenfalls kurzfristig erhöhte Temperatur hat. Und sollte sie zu den wenigen Infizierten gehören, die eine auffällige Symptomatik in Form einer Lymphadenitis entwickeln, dann hat auch dies keine Bedeutung für die Schwere der klinischen Manifestation beim Kind, wenn eine diaplazentare Infektion eingetreten ist.

Bis vor wenigen Jahren galt als geradezu unumstößlich – obwohl nie wirklich bewiesen –, dass die diaplazentare Infektion des Ungeborenen erst nach einer mehrere Wochen dauernden pränatalen Inkubationszeit erfolgt und dass diese Periode zu Beginn der Schwangerschaft wesentlich länger sei als zu Ende. Mehrere Untersuchungen zu Ende der 1990er Jahr führten zu dem Schluss, dass diese lange pränatale Inkubationsperiode nicht existiert und dass die Infektion des Ungeborenen unmittelbar nach der Infektion der Mutter erfolgen kann (aber selbstverständlich nicht muss!). Dass die Wahrscheinlichkeit einer diaplazentaren Übertragung zu Beginn der Schwangerschaft jedenfalls wesentlich geringer ist als im dritten Trimenon, ist gesichert. Unter diesem Gesichtspunkt sollte die pränatale Inkubationszeit neu betrachtet werden.

4 Diagnostik

Was für andere Infektionskrankheiten gilt, trifft auch für *Toxoplasma*-Infektionen und Toxoplasmose zu: Die Diagnostik ruht auf drei Säulen – auf dem Erkennen charakteristischer Symptome, auf dem direkten Nachweis des Erregers und auf dem Nachweis charakteristischer Spuren des Erregers, das sind im wesentlichen spezifische Antikörper.

Bei der Diagnostik der *Toxoplasma*-Infektionen werden wir allerdings in zweifacher Weise mit einer besonderen Situation konfrontiert: Zum einen führen, wie oben dargelegt, die meisten *Toxoplasma*-Infektionen nicht zu klinischen Symptomen, jedenfalls nicht zu einer fassbaren, objektivierbaren klinischen Manifestation, und dennoch ist es mit Rücksicht auf prophylaktische Maßnahmen höchst wünschenswert herauszufinden, ob jemand infiziert ist, das gilt für Schwangere und für Immunsupprimierte ebenso. Zum anderen wird der Erreger (von seltenen Ausnahmefällen einer Generalisation bei Immunsupprimierten abgesehen) nicht ausgeschieden. Ein mit *T. gondii* infizierter Mensch beherbergt in seinem Gewebe die Zysten, und diese bleiben dort. Wollte man den Erreger direkt nachweisen, müsste man durch Biopsien versuchen, ihn aus dem Körper zu holen. Das hat man früher tatsächlich manchmal – mit wenig Erfolg – versucht; heute wäre dies in den meisten Fällen ein krasser Kunstfehler.

Es gibt allerdings Ausnahmen. Um zu klären, ob ein Foetus infiziert ist, kann man durch eine Amniozentese Fruchtwasser gewinnen und nach dem Erreger suchen. Weist man ihn nach, dann ist dies ein Beweis für eine pränatale Infektion, was bedeutsame therapeutische Konsequenzen hat. Diese Suche nach dem Erreger kann auf verschiedene Weisen erfolgen. Wenn er im Fruchtwasser enthalten ist, dann in der Regel in einer so geringen Dichte, dass die mikroskopische Untersuchung der Amnionflüssigkeit (auch wenn man sie zentrifugiert und das Zentrifugat untersucht) kaum erfolgversprechend ist. Zwei andere Methoden sind hingegen vielversprechend: der Mäuseinokulationstest und die Polymerase-Kettenreaktion. Labormäuse sind gegenüber *T. gondii* hochempfindlich; die intraperitoneale Inokulation schon weniger Erreger führt rasch zu einer Vermehrung der Toxoplasmen und zum Auftreten klinischer Erscheinungen. Die Maus wird krank, und man findet nach wenigen Tagen im Peritonealexsudat enorme Mengen des Erregers. Wenn jedoch eine Maus eine Infektion übersteht (aus welchem Grund auch immer, sei es weil dieses Individuum oder der ganze Mausstamm die ansonsten tödliche Infektion übersteht, oder sei es, weil bestimmte *Toxoplasma*-Stämme für Mäuse nicht pathogen sind), dann bilden die Erreger Zysten im Gehirn, und parallel dazu entwickelt sich eine Immunität, die messbar ist. Anstelle von Mäusen können – leider mit etwas weniger Erfolgsaussichten – Gewebekulturen zum Anzüchten eingesetzt werden.

Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wird auf p. 104 (Walochnik & Aspöck 2002) erklärt. Dabei geht es darum, bestimmte spezifische Abschnitte der Desoxyribonukleinsäure (DNA) des Erregers nachzuweisen, womit das Vorhandensein des Erregers bewiesen ist. Allerdings bedeutet der Nachweis von Erreger-DNA nicht selbstverständlich, dass auch lebende Erreger zu diesem Zeitpunkt in dem Untersuchungsmaterial vorhanden sein müssen. Im wesentlichen kann aber (allenfalls mit zeitlichen Verschiebungen von Stunden bis wenigen Tagen) der DNA-Nachweis dem Nachweis lebender Erreger gleichgesetzt werden. Noch eine Möglichkeit gibt es, den Erreger nachzuweisen, die man auch den Methoden des direkten Erregernachweises zuzählt, obwohl sie den gesuchten Mikroorganismus nur unmittelbar zu finden erlaubt; es handelt sich dabei um den Antigen-Nachweis. Jeder Organismus besitzt zahlreiche Proteine, die eukaryoten Organismen (zu denen *T. gondii* ja gehört) viele tausend, sie werden natürlich nicht alle zugleich in gleich großen Mengen exprimiert, sondern nur nach Bedarf, aber bestimmte Proteine werden als Metaboliten des Stoffwechsels regelmäßig produziert und in das umgebende Medium, z.B. Blut, abgegeben; auch beim Zerfall eines Mikroorganismus wer-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

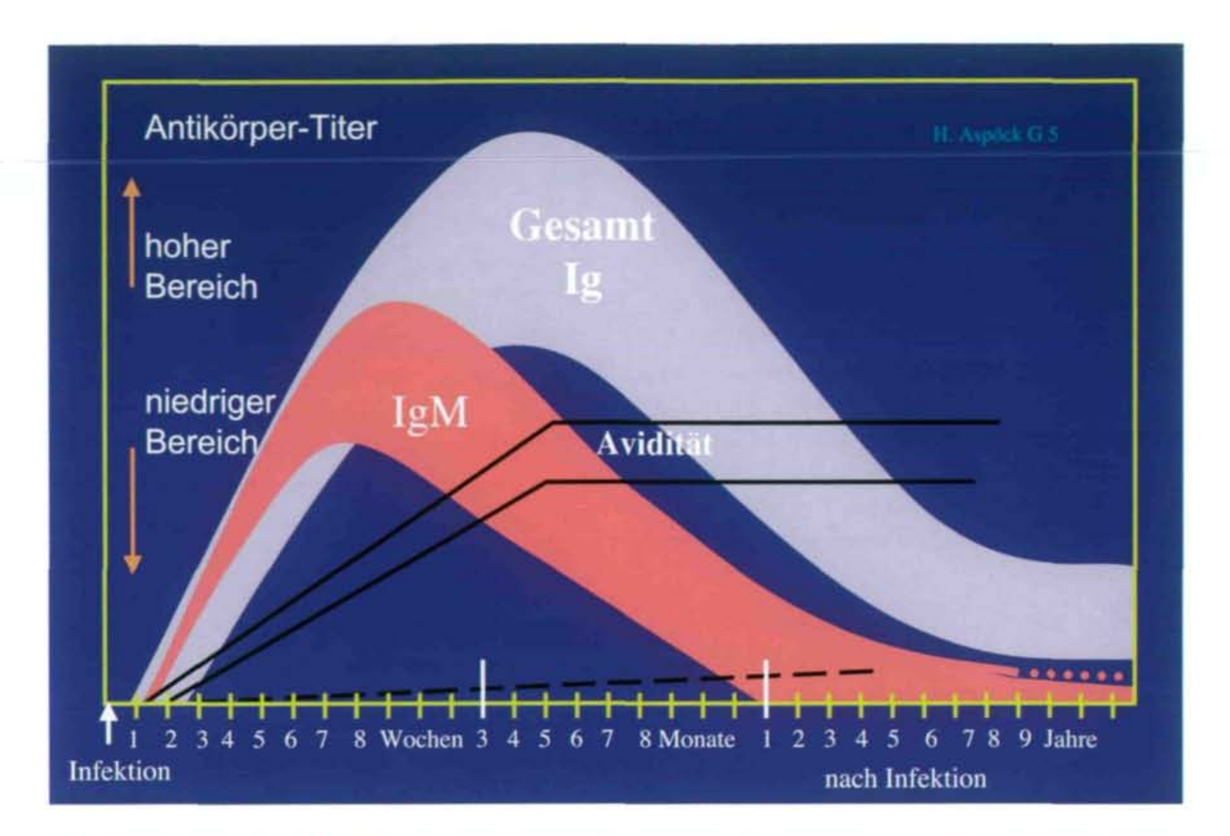


Abb. 16: Immunantwort nach Infektion mit *Toxoplasma gondii*. Bandbreiten des typischen Verlaufs der Konzentration der spezifischen Antikörper bei immunkompetenten Menschen. IgM-Antikörper markieren den Beginn der Immunantwort; wenn sie im Serum in hoher Konzentration auftreten, gilt dies als Beweis für eine frische Infektion. Der Gipfel der IgM-Antikörper-Konzentration wird in der Regel 6 bis 8 Wochen p. i. erreicht, anschließend sinkt der Titer kontinuierlich ab; etwa 1 Jahr p. i. erreicht die IgM-Antikörper-Konzentration die Grenze der Nachweisbarkeit – der Mensch wird im IgM-Test seronegativ. In manchen Fällen bleiben IgM-Antikörper allerdings, vor allem bei Verwendung empfindlicher Tests, in niedriger Konzentration bzw. in niedrigen Titern (vielleicht – zumindest teilweise – aufgrund von wiederholten Reinfektionen) jahrelang nachweisbar. Tests, die die Gesamtheit der spezifischen Antikörper (Gesamt-Ig) erfassen – in Österreich wird für die Untersuchung der Schwangeren als Basistest alternativ der Indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT) oder SABIN-FELDMAN-Test (SFT) eingesetzt, werden natürlich gleichzeitig mit Tests zum Nachweis von IgM-Antikörpern, also auch etwa1 bis 2 Wochen p.i., positiv, die höchsten Titer werden aber etwas später – etwa 2 bis 3 Monate p.i. – erreicht, weil die IgG-Antikörper, die letztlich den weitaus größten Teil aller Antikörper ausmachen, etwas später und länger gebildet werden. Die IgG-Antikörper-Titer sinken viel langsamer als die IgM-Antikörper-Titer ab; Tests zum Nachweis von Gesamt-Ig oder zum Nachweis von IgG bleiben jahrelang, bei den meisten Menschen vermutlich lebenslang (wenn auch möglicherweise ebenfalls auf Grund von Reinfektionen), positiv. Daher gilt als Faustregel, dass ein einmal mit *Toxoplasma gondii* infizierter Mensch seropositiv und gegenüber der Krankheit geschützt bleibt – allerdings nur, wenn er seine Immunkompetenz behält. Dies bedeutet zugleich, dass eine bereits vor einer Schwangerschaft seropositive Frau durch ihre anhaltende Immunität das Ungeborene vor einer diaplazentaren Infektion schützt. Durch Ermittlung der Antikörper-Titer und insbesondere durch Vergleich der Antikörper-Titer zweier im Abstand von etwa 2 Wochen gewonnener Serumproben lässt sich in nahezu allen Fällen zweifelsfrei feststellen, ob eine seropositive Frau vor oder während der Schwangerschaft infiziert wurde. Nur die erstmals während der Schwangerschaft erfolgte Infektion einer seronegativen Frau mit *Toxoplasma gondii* bedeutet für das Kind eine Gefahr. Abweichungen von der hier dargestellten Dynamik sind z.B. durch verzögerte Immunantwort, durch frühes Verschwinden oder besonders lange Persistenz der IgM-Antikörper oder durch Eintritt einer Seronegativität in einem Test zum Nachweis spezifischer Antikörper (Gesamt-Ig oder IgG) nach mehreren Jahren möglich. Dies sind seltene Ausnahmen, deren Beurteilung durch ein speziell mit Toxoplasmose-Diagnostik befasstes Laboratorium erfolgen muss.

Eine wesentliche weitere Hilfe bei der Entscheidung der Frage, ob die Infektion vor oder während der Schwangerschaft eingetreten ist, bietet der Aviditätstest. Er misst die Bindungskapazität der Antikörper mit dem Antigen, die zu Beginn der Infektion sehr niedrig ist und erst nach etwa 3 bis 5 Monaten die maximale Höhe erreicht. In seltenen Fällen bleibt die Avidität niedrig (gestrichelte Linie); eine hohe Avidität ist jedoch immer Ausdruck einer länger zurückliegenden Infektion.

den Proteine (mit vielen anderen Substanzen) frei, und auch diese verbleiben über einen gewissen Zeitraum, allenfalls einige Tage in Körperflüssigkeiten und können nachgewiesen werden. Solche Proteine stellen Antigene dar, und mit Hilfe spezifischer Antikörper lassen sie sich nachweisen. Alle diese Verfahren zum direkten Erreger-Nachweis haben letztlich aber nur in wenigen bestimmten Situationen Bedeutung. Die überragende Rolle in der Diagnostik der *Toxoplasma*-Infektionen spielen Verfahren zum indirekten Erreger-Nachweis, in der Realität sind

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

das Tests zum Nachweis spezifischer Antikörper.

Für die Diagnostik der *Toxoplasma*-Infektionen steht eine ganze Palette von Tests zur Verfügung (JOYNSON & GUY 2001). Manche sind seit Jahrzehnten etabliert und nach wie vor wichtige diagnostische Werkzeuge (allen voran der 1948 von SABIN und FELDMAN eingeführte Dye-Test, der heute als SABIN-FELDMAN-Test, kurz SFT, bezeichnet wird und nach wie vor als Goldstandard in der Serodiagnostik der *Toxoplasma*-Infektionen gilt (RAUTENSTRAUCH 1997; GROSS & PELLOUX 2000), andere, wie der Aviditätstest, sind Entwicklungen der jüngsten Vergangenheit. Manche andere früher viel verwendete Tests – wie Indirekter Hämagglutinationstest oder Komplement-Bindungsreaktion – haben wesentlich an Bedeutung verloren und werden nur noch fallweise in speziellen Situationen eingesetzt.

Die heute am meisten verwendeten Tests sind Indirekter Immunfluoreszenztest, verschiedene Enzymimmuntests, unter diesen auch solche, mit denen Antikörper der verschiedenen Klassen (IgG, IgM, IgA) nachgewiesen werden können, sowie andere Tests zum Nachweis von IgM und IgA (ISAGA). Große Bedeutung haben bei speziellen Fragestellungen Westernblot (Immunoblot) und Aviditätstests (siehe Kap. 7).

Die Dynamik des Auftretens bestimmter Antikörper folgt bei einem immunkompetenten Menschen einer Gesetzmäßigkeit (Abb. 12-16), deren Kenntnis Rückschlüsse auf den Zeitpunkt der Infektion und auf die Bedeutung für den Infizierten – und im Falle einer schwangeren Frau für das Ungeborene – hat. Im typischen Fall treten etwa 1-2 Wochen nach der Infektion die ersten Antikörper auf, sie gehören der Immunglobulin-Klasse IgM an. Wenige Tage später setzt die Produktion von IgA-Antikörpern und etwa gleichzeitig die von IgG ein. IgE-Antikörper finden sich meist erst 3-4 Wochen nach der Infektion. IgM-, IgA- und IgE-Antikörper sind sogenannte Frühphase-Antikörper, das heißt, dass sie im wesentlichen nur in den ersten Wochen bis Monaten nach der Infektion im Serum nachweisbar sind und den Höhepunkt der Konzentration (den höchsten Titer) etwa 2 Monate p.i. erreichen; darauf sinken die Titer kontinuierlich ab und gelangen vielfach vor Ablauf eines Jahres unter die Nachweisbarkeitsgrenze. Allerdings gibt es, vor allem bei den IgM-Antikörpern das Phänomen der persistierenden Antikörper in niedriger, aber eben nachweisbarer Konzentration. Bei manchen Menschen kann man IgM-Antikörper in niedrigen Titern tatsächlich über Jahre hinweg nachweisen, was die Interpretation von Befunden erschweren kann.

IgG-Antikörper sind spätestens in der 3. Woche p.i. erstmals nachweisbar, der Titer steigt in den folgenden Wochen kontinuierlich an und erreicht nach etwa 3-4 Monaten das Maximum, dann sinkt er ebenso allmählich wieder ab, bleibt aber auf einem mittleren bis niedrigen Niveau in der Regel lebenslang bestehen. Dies ist ganz verständlich, bleiben doch die Zysten lebenslang im Körper, und sie sind es auch, die für das Bestehen (richtiger: für die kontinuierliche Produktion) von IgG-Antikörpern verantwortlich sind.

In den meisten Fällen kann man schon durch einfache Kombination eines IgG-Tests (oder eines Tests zum Nachweis von Gesamt-Ig) mit einem leistungsfähigen, verlässlichen IgM-Test Rückschlüsse auf das Stadium der Infektion (beginnende oder akute oder lange zurückliegende Infektion) ziehen. Wenn man nach etwa 10-20 Tagen nochmals einen Test auf Gesamt-Ig und auf IgM durchführt, dann lässt sich die Situation fast stets befriedigend klären. Bei einer begründeten *Toxoplasma*-Infektion müssen alle Werte signifikant ansteigen, bei einer alten Infektion bleiben hingegen die Titer gleich.

Die Toxoplasmose-Diagnostik hat in der jüngsten Vergangenheit eine entscheidende Verbesserung durch den Aviditätstest erfahren. Unter Avidität versteht man die Bindungskapazität zwischen Antigen und Antikörper, sie nimmt im Verlauf der Infektion kontinuierlich zu, der Grad dieser Avidität ist messbar. Eine hohe Avidität gilt grundsätzlich als Beweis für eine mindestens 4 Monate zurückliegende Infektion; eine niedrige Avidität ist charakteristisch für eine frische Infektion, in seltenen Fällen bleibt sie allerdings auch Monate p.i. niedrig (AUER et al. 2000).

5 Therapie

Seit Jahrzehnten werden einige Medikamente in der Therapie der *Toxoplasma*-Infektionen erfolgreich eingesetzt, auch wenn man einschränkend zugeben muss, dass uns bis heute kein wirklich ideales Präparat zur Verfügung steht, das verlässliche und umfassende Wirksamkeit mit geringen Nebenwirkungen verbinden würde. Dies hat angesichts des hohen medizinischen Stellenwerts der Toxoplasmose in den vergangenen Jahrzehnten zu intensiver Suche nach weiteren wirksamen Substanzen geführt, der Erfolg war nicht gerade überwältigend, wenn auch die Palette der einsetzbaren Präparate etwas erweitert werden konnte. Vorweg muss man feststellen, dass bis heute kein Medikament zur Verfügung steht, das zur Abtötung von *Toxoplasma*-Zysten eingesetzt werden könnte. Dadurch ist es nicht möglich, jene Personen-Gruppen, bei denen die Zysten quasi „Zeitbomben" darstellen – also Immunsupprimierte einerseits und Menschen mit pränataler *To-*

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

xoplasma-Infektion andererseits – von dieser Gefahr zu befreien.

Im wesentlichen werden derzeit folgende Medikamente eingesetzt: Spiramycin (Rovamycin®), Pyrimethamin (Daraprim®), Sulfonamide (Sulphadiazin und Trisulphapyrimidine), Clindamycin, weiters bei bestimmten Patienten-Gruppen Trimethoprim-Sulphamethoxazol, Azithromycin u.a. (weitere gegen *Toxoplasma* eingesetzte Substanzen siehe McCABE 2001). Spiramycin ist ein Proteinsynthese-Hemmer, der Wirkungsmechanismus ist aber nicht genau bekannt; die Substanz hat vergleichsweise geringe und kaum ernste Nebenwirkungen, sie reichert sich in der Plazenta an (womit sie eine Barriere für eine diaplazentare Infektion darstellt), sie ist selbst jedoch so gut wie nicht plazentagängig. Spiramycin ist also für die Behandlung des bereits infizierten Embryo oder Foetus ungeeignet (COUVREUR 2001).

Pyrimethamin und Sulfonamide sind Folsäure-Antagonisten, die auf dem Wege über eine Knochenmarkssuppression schwere – allerdings reversible – Thrombozytopenien, Granulozytopenien und megaloblastische Anämien hervorrufen können. Zur Kompensation dieser bedrohlichen Nebenwirkungen wird Folinsäure (Leucovorin®) gegeben. Pyrimethamin hat sich in Tierversuchen als teratogen erwiesen, weshalb es nicht in den ersten 15 Wochen einer Schwangerschaft verabreicht werden darf. Pyrimethamin und Sulfanomide sind plazentagängig und daher zur Behandlung des infizierten Fötus geeignet.

Clindamycin penetriert die Chorioidea und ist daher zur Behandlung der Augentoxoplasmose besonders geeignet. Obwohl es nur schlecht das ZNS penetriert, wird die Substanz (meist in Kombination mit Pyrimethamin) zur Behandlung der Hirntoxoplasmose bei AIDS-Patienten eingesetzt, weil damit schwere und oft nicht tolerierbare und/oder beherrschbare Nebenwirkungen, die bei Kombination von Pyrimethamin mit Sulfonamiden besonders bei AIDS-Patienten auftreten können, vermieden werden können: Clindamycin zeigt jedoch (wenngleich selten) in der Form der pseudomembranösen Colitis eine andere schwere Nebenwirkung, weshalb selbstverständlich Vorsicht geboten ist.

Aus der Darstellung der Formen der klinischen Manifestation ergeben sich sehr unterschiedliche Indikationen für die Behandlung:

Die postnatale Infektion des Immunkompetenten ist – außer bei einer Schwangeren — in der Regel nicht behandlungsbedürftig, auch die Lymphadenitis toxoplasmotica heilt spontan aus, eine Behandlung verkürzt die Dauer der Lymphknotenschwellungen vermutlich nicht. Beim Auftreten von Komplikationen wird Pyrimethamin + Sulfadiazin gegeben, bei Augentoxoplasmose (pränataler oder postnataler Genese) zudem vor allem auch Clindamycin.

Gelingt es hingegen, bei einer Schwangeren die Erstinfektion mit *T. gondii* aufzudecken, dann muss unverzüglich behandelt werden (siehe p. 192). Ebenso müssen pränatal infizierte Kinder, gleichgültig ob sie Krankheitssymptome haben oder nicht, möglichst sofort nach der Geburt behandelt werden. Das Vorgehen bei der Behandlung der Schwangeren mit Erstinfektion und des pränatal infizierten Neugeborenen wurde für Österreich in einer Consensus-Arbeit festgelegt (ASPÖCK et al. 1994), die nach wie vor Gültigkeit hat.

Die gefährliche Toxoplasmose des ZNS beim AIDS-Patienten muss sogleich unverzüglich energisch mit Pyrimethamin + Sulfadiazin (oder Clindamycin) behandelt werden. Zudem müssen bei Absinken der Immunität unter eine gewisse Grenze bei gleichzeitiger Seropositivität (was beweist, dass der Patient Zystenträger ist) Medikamente prophylaktisch gegeben werden (siehe p. 93).

6 Prophylaxe

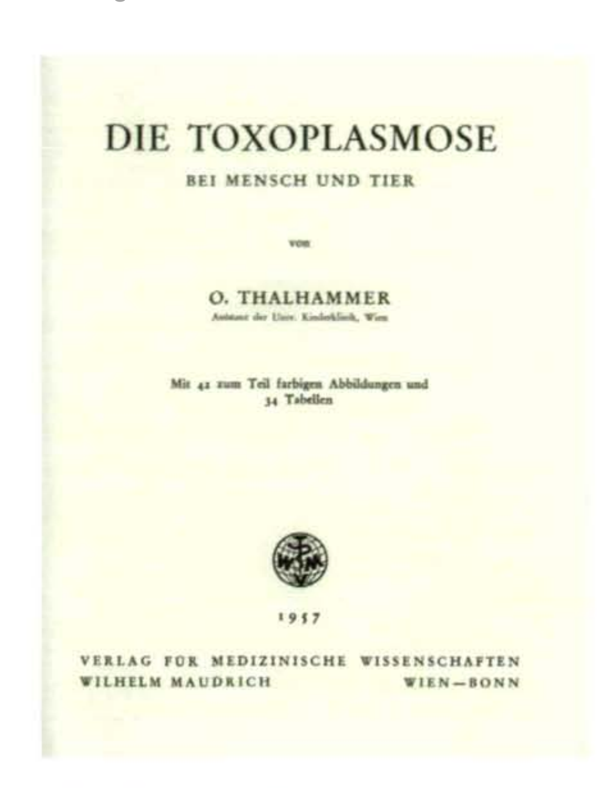
Es gibt keine Impfung gegen *T. gondii*, und es wird eine solche, wenn überhaupt, erst in vielen Jahren, vielleicht Jahrzehnten geben.

Eine Chemoprophylaxe ist nur beim Immunsupprimierten gerechtfertigt (p. 93), ja sogar ein Gebot, ansonsten aber weder sinnvoll noch akzeptabel. Somit verbleibt nur die Expositionsprophylaxe. Eine Infektion mit Zysten lässt sich fast immer vermeiden, wenn man strikt auf das Essen von rohem oder ungenügend gekochtem Fleisch verzichtet. Wesentlich schwieriger ist es, einer Infektion durch Oozysten ein ganzes Leben lang aus dem Weg zu gehen. Die von der Katze mit den Exkrementen ausgeschiedenen Oozysten sporulieren außerhalb des Körpers innerhalb von zwei Tagen und bleiben in geeignetem, feuchtem Milieu (Boden, Wasser) jahrelang infektiös. Daraus resultieren zahlreiche Infektionswege über kontaminierte Nahrung oder Wasser oder einfach durch verunreinigte, zum Mund geführte Hände. Es ist tatsächlich weder möglich noch sinnvoll, ein ganzes Leben lang eine In-

[2] In extrem seltenen Fällen kann auch eine Infektion unmittelbar vor der Schwangerschaft zu einer Infektion des Embryos führen. Wenn möglich, sollte bei Seronegativität im Falle einer geplanten Schwangerschaft drei Monate vorher eine besonders sorgfältige Expositionsprophylaxe zur Verhinderung einer *Toxoplasma*-Infektion betrieben werden.



© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at



DIE TOXOPLASMOSE

BEI MENSCH UND TIER

von

O. THALHAMMER

Assistent der Univ. Kinderklinik, Wien

Mit 42 zum Teil farbigen Abbildungen und 34 Tabellen

1957

VERLAG FÜR MEDIZINISCHE WISSENSCHAFTEN WILHELM MAUDRICH WIEN–BONN

Abb. 17: O. THALHAMMER (1957): Titelseite (Bibl. H. & U. ASPÖCK.)

fektion mit Oozysten verhindern zu wollen. Aber eine noch nicht infizierte, also ungeschützte Frau, die schwanger ist, sollte diese neun Monate alles tun, um eine Infektion zu verhindern, die das Glück der Familie mit einem Schlag zunichte machen könnte. Eine Ausrottung von *T. gondii* wird niemals möglich sein, selbst wenn gegen Zysten sicher wirksame Medikamente und verlässlichen Schutz bietende Impfstoffe zur Verfügung stehen werden; *T. gondii* hat durch das enorme Wirtsspektrum seine Zukunft gesichert.

7 Toxoplasmose-Überwachung während der Schwangerschaft

Die Erkenntnis, dass bei einer Schwangeren eine Erstinfektion mit *T. gondii* zu einer diaplazentaren Infektion mit schweren Krankheitserscheinungen führen kann, und das Wissen, dass eine frühzeitige Behandlung die Krankheit zu verhindern oder zumindest drastisch zu mildern vermag, führte schon um die Mitte es 20. Jahrhunderts zu Überlegungen über die Möglichkeiten eines Screenings. Eine Schlüsselrolle spielte dabei der österreichische Pädiater und Toxoplasmose-Forscher Otto THALHAMMER (1922-1994), der frühzeitig konkrete Vorschläge machte (THALHAMMER 1957; Abb. 17), die 20 Jahre später (1975) bei der Einführung der Toxoplasmose-Überwachung der Schwangeren in Österreich eine wichtige Grundlage bildeten (ASPÖCK 1996). Die Prämissen dieses Screenings sind:

- Nur eine Erstinfektion mit *T. gondii* während der Schwangerschaft kann für das Ungeborene eine Gefahr bilden[2] (siehe Seite 193).
- Eine Infektion mit *T. gondii* vor der Schwangerschaft führt zur Ausbildung einer Immunität (messbar durch den Nachweis von Antikörpern), wodurch das Ungeborene vor einer diaplazentaren Infektion geschützt ist.
- Durch den kombinierten Einsatz serologischer Methoden und die Untersuchung von sequentiellen Serumproben kann eine in der Schwangerschaft eingetretene Erstinfektion aufgedeckt werden.
- Durch eine sofort eingeleitete Chemotherapie kann entweder die diaplazentare Übertragung verhindert oder im Falle einer bereits erfolgten Übertragung das Ungeborene durch die von der Mutter aufgenommenen Medikamente erfolgreich behandelt werden, wodurch die Wahrscheinlichkeit einer Schädigung drastisch reduziert werden kann.
- Eine sorgfältige und rigoros durchgeführte Expositionsprophylaxe kann das Risiko einer Infektion zwar drastisch senken, aber nicht völlig ausschließen.

Auf diese Prämissen aufbauend wird in Österreich seit dem Jahr 1975 ein Toxoplasmose-Screening der Schwangeren durchgeführt (FLAMM et al. 1975; ASPÖCK et al. 1986, ASPÖCK & POLLAK 1992, ASPÖCK 1996, 1999)[3] Das grundsätzliche Untersuchungsschema ist aus Abbildung 18 ersichtlich.

Die erste serologische Untersuchung soll möglichst früh in der Schwangerschaft erfolgen. Ist die Frau serone-

[3] Die Einführung des Toxoplasmose-Screenings der Schwangeren in Österreich im Jahre 1975 war zudem ein wichtiger Anstoß für Forschungsarbeiten über *Toxoplasma* und Toxoplasmose in unserem Land; eine weitere Intensivierung erfuhr dieser Forschungszweig auch in Österreich, als sich im Jahre 1981 beim ersten Auftauchen jener Immunschwäche-Erkrankung, die heute jedem als AIDS bekannt ist, zeigte, welche außerordentliche Bedeutung gerade dem Opportunisten *T. gondii* im Spätstadium der HIV-Infektion zukommt. Die daraus resultierende intensive Publikationstätigkeit über *Toxoplasma* und *Toxoplasma*-Infektionen kann im wesentlichen den Literatur-Verzeichnissen in ASPÖCK (1996 und 1999) entnommen werden.

[4] Bei Einführung der Toxoplasmose-Überwachung der Schwangeren im Jahre 1975 wurde das Überwachungsschema wesentlich von der Überlegung geprägt, dass auf Grund der vor allem zu Beginn der Schwangerschaft langen pränatalen (embryonalen, fetalen) Inkubationszeit Kontrollen in Abständen von zwei bis drei Monaten (eine pro Trimester) ausreichen. Tatsächlich haben sie offensichtlich ausgereicht, aber vermutlich zu erheblichem Teil nicht auf Grund der langen pränatalen Inkubationszeit und der Verbindung der diaplazentaren Übertragung, sondern auf Grund der Behandlung des Ungeborenen durch die Verabreichung der Medikamente an die Frau.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Allgemeines Schema der Toxoplasmose-Überwachung der Schwangeren in Österreich

1. Test möglichst früh zu Beginn der Schwangerschaft

Negativ	Niedriger Titer	Hoher Titer
↓ Kontrollen im 2.und 3. Trimester (Intervalle nicht länger als 2 Monate)	↓ Kontrolle 2-3 Wochen später zur Verifizierung der vermutlich alten Infektion	↓ Sofortige Abklärung durch weitere Tests mit dieser und einer 2. Serumprobe

Bei Verdacht auf Erstinfektion (hoher Titer oder Serokonversion oder signifikanter Titeranstieg) sofortige Therapie und PCR mit Amnionflüssigkeit

Abb. 18: Toxoplasmose-Vorsorge-Untersuchung der Schwangeren in Österreich.

gativ, dann soll in Abständen von maximal zwei Monaten[4] eine Kontrolluntersuchung durchgeführt werden, um eine allfällige Serokonversion baldmöglich zu erfassen.

Ist die Frau seropositiv, dann gilt es zu klären, ob die Infektion vor oder während der Schwangerschaft erfolgt ist. Bei einem niedrigen Titer ist die Wahrscheinlichkeit einer alten Infektion groß. Dies kann durch Zusatztests (insbesondere Tests zum Nachweis von IgM sowie Aviditätstests) in der Regel mit der ersten Serumprobe geklärt werden. Allenfalls ist eine zweite Serumprobe nach zwei bis drei Wochen zu untersuchen: Bei einer alten Infektion bleibt der Titer gleich niedrig, bei einer frischen steigt er signifikant. Ist der Antikörpertiter schon zu Beginn hoch, dann lässt sich ebenfalls durch Zusatztests klären, ob dies Ausdruck einer frischen Infektion ist. Erschwerend für die Beurteilung ist einerseits das mögliche Persistieren von IgM-Antikörpern (wenngleich in niedrigen Titern) über lange Zeiträume (Abb. 13) sowie eine bleibende niedrige Avidität. Eine hohe Avidität zeigt verlässlich eine alte Infektion an, eine niedrige in der Regel nur eine frische; bei manchen Menschen bleibt indes die Avidität trotz lange bestehender Infektion niedrig. Trotzdem kann man letztlich durch den Einsatz weiterer Spezialtests so gut wie jede fragliche Infektion abklären.

Bei Verdacht auf eine Erstinfektion muss sofort behandelt werden. In den ersten 15 Wochen der Schwangerschaft wird nur Spiramycin gegeben, mit dem 1. Tag der 16. Schwangerschaftswoche kann und soll Pyrimethamin + Sulfadiazin verabreicht werden. Allerdings kann man zur besseren Beurteilung eine Amniozentese und nachfolgende Untersuchung des Fruchtwassers auf *Toxoplasma*-DNA mit Hilfe der PCR durchführen. Dies muss jedoch unbedingt vor der Gabe von Pyrimethamin + Sulfadiazin (also etwa zu Ende der 15. oder Anfang der 16. Schwangerschaftswoche) erfolgen, weil diese Medikamente dazu führen können, dass die PCR trotz Infektion der Frucht negativ ausfällt. Spiramycin, das sich zwar in der Plazenta ausbreitet, aber nicht plazentagängig ist, hat hingegen wahrscheinlich keinen Einfluss auf den Ausfall der PCR.

Der pränatale Nachweis des Erregers hat zwei wichtige Konsequenzen: Erstens weiß die Frau um die Infektion ihres Kindes und kann eine Interruptio in Erwägung ziehen (zumal dann, wenn sich im Ultraschall Zeichen einer Schädigung des Foetus zeigen), zweitens wird, wenn das Kind ausgetragen wird, bis zur Geburt in vierwöchigen Zyklen abwechselnd mit Pyrimethamin + Sulfadiazin und Spiramycin behandelt. Bei einer negativen PCR (das bedeutet geringes Infektionsrisiko für die Frucht) wird hingegen bis zur Geburt nur mit Spiramycin behandelt.

Die in der Behandlung der Schwangeren mit Verdacht auf *Toxoplasma*-Erstinfektion eingesetzten Medikamente werden – bei rechtzeitiger Dosierung und im Falle von Py-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

rimethamin + Sulfadiazin der zusätzlichen Gabe von Folinsäure – in der Regel gut vertragen. Auch eine Gefahr irreversibler Nebenwirkungen besteht nicht. Pyrimethamin darf wegen der vor Jahrzehnten in Tierversuchen bei Verabreichung hoher Dosen festgestellten Teratogenität bei der schwangeren Frau erst ab der 16. Woche gegeben werden. Es verdient allerdings Erwähnung, dass in den vergangenen Jahrzehnten in Ländern, in denen Spiramycin nicht erhältlich war, Pyrimethamin auch im ersten Schwangerschaftsdrittel verabreicht wurde und dass – soweit bekannt – niemals irgendwelche Schädigungen der Kinder registriert wurden.

Spiramycin (Rovamycin®) ist zwar weniger wirksam als Pyrimethamin + Sulfadiazin, aber es hat den Vorteil, dass es bedenkenlos auch in der Frühschwangerschaft gegeben werden kann. Sehr selten werden allergische Reaktionen beobachtet, in diesen Fällen kann nach sorgfältiger Abwägung Azithromycin an Stelle von Spiramycin gegeben werden. Insbesondere in Norwegen liegen sehr gute Erfahrungen mit diesem Medikament auch bei Schwangeren im ersten Trimenon vor (STRAY-PEDERSEN, persönliche Mitteilung).

Neugeborene mit bestätigter pränataler *Toxoplasma*-Infektion – sei es durch Nachweis *Toxoplasma*-spezifischer DNA im Fruchtwasser durch PCR oder sei es durch Nachweis spezifischer IgM-(oder IgA-)Antikörper bei der Geburt – müssen auf jeden Fall ein Jahr lang behandelt werden, gleichgültig ob klinische Symptome bestehen oder nicht. Durch diese Behandlung besteht eine gute Chance, den Ausbruch der Toxoplasmose (durch Augenschädigungen oder Beeinträchtigung der Entwicklung intellektueller Fähigkeiten) zu verhindern.

Eine andere Strategie der frühen Aufdeckung einer pränatalen Infektion mit *T. gondii* ist die Untersuchung der Neugeborenen auf spezifische IgM-Antikörper (EATON et al. 2001). Der Nachteil dieser Methode ist, dass einerseits die Kinder erst (oft lange) nach der Infektion in utero untersucht werden und zu diesem Zeitpunkt bereits erkrankt sein können, andererseits werden nicht bei allen infizierten Kindern tatsächlich IgM-Antikörper nachgewiesen.

Der Nachweis von (sicher vom Kind produzierten) IgM-, IgA-(oder IgE) Antikörpern beim Neugeborenen ist ein verlässlicher Beweis für eine pränatale *Toxoplasma*-Infektion. Leider sind sie nur bei etwa 70 % der infizierten Neugeborenen nachweisbar (mit weniger sensitiven Tests sogar in einem noch kleineren Prozentsatz); das hängt vermutlich damit zusammen, dass bei Frühinfektion des Embryo und daher früher IgM-Produktion diese Antikörper zum Zeitpunkt der Geburt bereits wieder verschwunden oder zu verschwinden im Begriffe sind. Es gibt auch noch andere Erklärungen für dieses Phänomen, aber wirklich überzeugend ist keine. Kinder von Müttern mit *Toxoplasma*-Infektion während der Schwangerschaft kommen auf jeden Fall stets mit IgG-Antikörpern zur Welt. Die IgG-Antikörper sind als einzige plazentagängig, daher hat ein Kind in der Regel jene IgG-Antikörper-Titer, die die Mutter hat. Durch spezifische diagnostische Methoden (Western-Blot) kann man (leider nicht immer verlässlich) mütterliche Antikörper von solchen, die vom Kind gebildet wurden, unterscheiden. Wenn durch solche Tests eine pränatale Infektion nicht bestätigt werden kann, muss man durch serologische Kontrollen nach 1, 3, 6 (ev. 9), 12 (und allenfalls, wenn irgendwelche Zweifel bestehen, 15) Monaten klären, ob eine Titerbewegung festzustellen ist. Wenn das Kind nur passiv übertragene Antikörper hat, muss der Titer kontinuierlich absinken, und das Kind muss nach etwa einem Jahr, meist schon früher, seronegativ sein.

8 Epidemiologie

Toxoplasma gondii gehört zu den häufigsten Parasiten des Menschen. Man kann grob davon ausgehen, dass in Mitteleuropa die Infektionsraten proportional mit dem Lebensalter ansteigen, d.h. dass die etwa 20-jährigen zu 20 %, die 30-jährigen zu 30 % usw. latent infiziert sind, d.h. Zysten beherbergen, ohne irgendwelche Krankheitserscheinungen zu zeigen. Diese Raten schwanken regional allerdings außerordentlich. Wo viel rohes oder ungenügend gekochtes Fleisch gegessen wird, wo es viele Katzen gibt, die Temperaturen hoch genug sind, um die rasche Sporulation der Oozysten zu gewährleisten, wo es aber auch feucht genug ist, um das Persistieren der Oozysten zu gewährleisten, wo auch die Bevölkerung hoch genug ist und der direkte oder indirekte Kontakt zu Katzen gewährleistet ist, sind Infektionsraten höher als anderswo. So versteht man auch, dass man in Frankreich Infektionsraten über den oben genannten findet, in Norwegen hingegen solche unter diesen (GILBERT & PECKHAM 2001). In Österreich sind derzeit etwa 35-37 % der Frauen im gebärfähigen Alter infiziert und damit geschützt. Die verbleibenden 63-65 % haben keine Antikörper und müssen daher alle Möglichkeiten der Expositionsprophylaxe ausschöpfen. Wie viele Menschen weltweit infiziert sind, ist nicht bekannt, es gibt nur Schätzungen, die durchaus erheblich voneinander abweichen. Vermutlich tragen aber mindestens 1.500 Millionen Menschen den Erreger in sich.

Die Häufigkeit von Erstinfektionen der Schwangeren schwankt in Mitteleuropa zwischen 2 und 7 pro 1.000

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Schwangerschaften (CHATTERTON 1992; ASPÖCK 1996; JANITSCHKE 1996; THULLIEZ 2001). Die Transmissionsraten sind in den verschiedenen Perioden der Schwangerschaft unterschiedlich, auch liegen sehr unterschiedliche Zahlen verschiedener Autoren vor. Die meisten Autoren geben 50 % als Durchschnittswert für die gesamte Dauer der Schwangerschaft an (CHATTERTON 1992; JANITSCHKE 1996), in jüngsten Veröffentlichungen findet man Werte, von denen manche erheblich niedriger liegen (THULLIEZ 2001).

Von den pränatal infizierten Neugeborenen zeigen nur etwa 10 % eine klinisch manifeste Symptomatik, die auch rasch zu einer Verdachtsdiagnose führt. 90 % der pränatal infizierten Neugeborenen sind nicht oder kaum auffällig, die Infektion wird daher – wenn nicht bei der Mutter während der Schwangerschaft der Verdacht auf eine Erstinfektion mit *T. gondii* bestand – oft übersehen.

Die Mehrzahl der pränatal infizierten Kinder entwickelt aber letztlich eine klinisch manifeste Toxoplasmose, vor allem in der Form einer Retinochorioiditis.

In Österreich finden wir – mit erheblichen regionalen und zeitlichen Unterschieden – derzeit bei etwa 3 bis 6 von 1.000 Schwangeren eine Erstinfektion. In Österreich wird seit dem Jahre 1975 ein Toxoplasmose-Screening durchgeführt, das bis zum Jahre 1997 nahezu 100 % der Schwangeren erfasst hat. Bis dahin hatte jede Frau, die alle im Mutter-Kind-Pass geforderten Untersuchungen durchführen ließ ATS 15.000,- (= ca. € 1.090,-) erhalten; diese Prämie wurde ab Jänner 1997 drastisch gekürzt, was dazu führte, dass nur etwa 90 % der Schwangeren, die Toxoplasmose-Vorsorgeuntersuchungen durchführen ließen. Durch die Einführung des Kinderbetreuungsgeldes (€ 14,53 täglich, maximal drei Jahre) ab 1. 1. 2002 hat sich die Situation wiederum entscheidend verbessert, weil die Auszahlung dieses Geldes in voller Höhe mit dem Nachweis der Durchführung der im Mutter-Kind-Pass eingeschlossenen Untersuchungen junktimiert ist. Vermutlich nähern wir uns wieder einer vollständigen Einbeziehung der Schwangeren in die Toxoplasmose-Vorsorgeuntersuchungen.

Die Häufigkeit der Erstinfektion während der Schwangerschaft wurde noch in den frühen 1990er Jahren mit etwa 6-7 auf 1.000 Schwangerschaften ermittelt (ASPÖCK 1996), und auch VANDER-MÖSE & MÖSE (2000) fanden 1997 in der Steiermark nahezu 7 Erstinfektionen auf 1000 Schwangere; in einer anderen Studie an Schwangeren in den Jahren 1997 und 1998 wurden hingegen nur 13 bzw. 19 Erstinfektionen auf 10.000 Schwangerschaften ermittelt (ASPÖCK et. al. 2000), was österreichweit im Durchschnitt sicher zu niedrig war. Die Häufigkeit pränataler *Toxoplasma*-Infektionen betrug in beiden Jahren etwa 1 pro 10.000 Geburten. Klinisch manifeste Toxoplasmosen sind heute in Österreich sehr selten geworden, was wir zu erheblichem Teil auf die konsequente Behandlung der Schwangeren und auf die ebenso konsequente Behandlung von pränatal infizierten Neugeborenen (auch wenn keine klinische Symptomatik vorliegt) zurückführen.

Wir schätzen, dass durch Einführung der Toxoplasmose-Überwachung der Schwangeren vor 75 Jahren mehr als 4.000, möglicherweise bis zu 8.000 Kinder vor pränataler *Toxoplasma*-Infektion und/oder pränataler Toxoplasmose bewahrt wurden.

Die Bedeutung der Hirntoxoplasmose bei AIDS-Patienten ist – weltweit gesehen – enorm; grundsätzlich läuft jeder gegen *Toxoplasma* seropositive HIV-Positive, dessen CD4-Lymphozyten auf unter 100/µl absinken, Gefahr, an einer Exazerbation der *Toxoplasma*-Infektion und nachfolgender Hirntoxoplasmose zu erkranken und – wenn nicht sofort energisch behandelt wird – zu sterben. Exakte Zahlen sind nicht verfügbar, aber man muss jedenfalls mit einigen 10.000 AIDS-Patienten rechnen, die alljährlich an einer Hirntoxoplasmose zugrunde gehen. Diese Patienten leben fast durchwegs in den Ländern der Dritten Welt. In Mitteleuropa ist die Toxoplasmose als Komplikation von AIDS selten geworden, weil die HIV-Positiven eine adäquate antiretrovirale Therapie erhalten, weil sie prophylaktisch serologisch auf eine *Toxoplasma*-Infektion untersucht werden und rechtzeitig eine primäre Chemoprophylaxe und bei den ersten Zeichen einer Hirntoxoplasmose eine energische Chemotherapie erhalten.

9 Zusammenfassung

Toxoplasma gondii ist einer der häufigsten Parasiten des Menschen, in Mitteleuropa sind mindestens 30 % der Bevölkerung infiziert, sie beherbergen im Gehirn und in anderen Organen lebende Zysten, die sie in der Regel lebenslang behalten. Für den Immungesunden ist der Parasit harmlos, für den Patienten mit beeinträchtigtem Immunsystem einerseits und für das Ungeborene, dessen Mutter erstmals während der Schwangerschaft infiziert wird andererseits, kann er zum Verhängnis werden. Durch Überwachungsprogramme – sie basieren vorwiegend auf serologischen Untersuchungen und auf der rechtzeitigen Verabreichung von Medikamenten – können die weitaus meisten Erkrankungen verhindert werden.

Schlüsselwörter: _Toxoplasma_, Toxoplasmose, Biologie, Epidemiologie, HIV, AIDS, serologisches

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Screening von Schwangeren, Diagnose, Prophylaxe, Therapie.

10 Literatur

ASPÖCK H. (1994): Historische Übersicht. – In: POHLE H.D. & J.S. REMINGTON (Hrsg.): Toxoplasmose – Erreger und Krankheit. — Bibl. Upjohn Media. SMV Edition Materia Medica: 7-23.

ASPÖCK H. (1996): Österreichs Beitrag zur Toxoplasmose-Forschung und 20 Jahre Toxoplasmose-Überwachung der Schwangeren in Österreich. — Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. **18**: 1-18.

ASPÖCK H. (1999): Prevention of congenital toxoplasmosis in Austria: experience of 25 years. — In: AMBROISE-THOMAS P. & E. PETERSEN (Eds.): Congenital Toxoplasmosis. Springer-Verlag France, Paris: 277-299.

ASPÖCK H. & A. POLLAK (1992): Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria. — Scand. J. Infect. Dis. **84**: 32-38.

ASPÖCK H., FLAMM H. & O. PICHER (1986): Die Toxoplasmose-Überwachung während der Schwangerschaft – 10 Jahre Erfahrungen in Österreich. — Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. **8**: 105-113.

ASPÖCK H., HUSSLEIN P., JANISCH H., MÖSE J.R., POLLAK A., VANDER-MÖSE A. & R. WINTER (1994): Toxoplasmose. Empfehlungen zur Behandlung der *Toxoplasma*-Erstinfektion in der Schwangerschaft und der konnatalen Toxoplasmose. — Gynäkol. Geburtshilfl. Rundsch. **34**: 50-51.

ASPÖCK H., PRUSA A.R., HAYDE M., PANZENBÖCK B., GRATZL R., HULEK M., STIMMNIKER K., AUER H., PICHER O., VANDER-MÖSE A., KUNDI M. & A. POLLAK (2000): The Austrian toxoplasmosis prevention trial: Data on maternal infection and fetal outcome 1997 and 1998. — Europ. Conf. Congenital Toxoplasmosis, Vienna, 29.6.-1.7.2000, Abstracts.

ASPÖCK H., AUER H. & J. WALOCHNIK (2002): Parasiten und parasitäre Erkrankungen des Menschen in Mitteleuropa im Überblick. — Denisia **6**: 33-74.

AUER H., VANDER-MÖSE A., PICHER O., WALOCHNIK J. & H. ASPÖCK (2000): Clinical and diagnostic relevance of the *Toxoplasma* IgG avidity test in the serological surveillance of pregnant women in Austria. — Parasitol. Res. **86**: 965-970.

CHATTERTON J.M.W. (1992): Pregnancy. — In: HO-YEN D.O. & A.W. JOSS: Human Toxoplasmosis. Oxford University Press: 144-265.

COUVREUR J. (2001): Infections in neonates and infants. — In: JOYNSON D.H.M. & T.G. WREGHITT (Eds.): Toxoplasmosis: a Comprehensive Clinical Guide. Cambridge University Press, Cambridge: 254-276.

DUBEY J.P. MILLER N.L. & J.K. FRENKEL (1970a): The *Toxoplasma gondii* oozyst from cat faeces.— J. Exp. Med. **132:** 636-639.

DUBEY J.P., MILLER N.L. & J.K. FRENKEL (1970b): Characterization of the new fecal form of *Toxoplasma gondii*. — J. Parasitol. **56**: 447-456.

DUBEY J.P. & C.P. BEATTIE (1988): Toxoplasmosis of Animals and Man. — CRC Press, Florida: 1-220.

DUTTON G.N. (2001): Ocular infection. — In: JOYNSON D.H.M. & T.G. WREGHITT (Eds.): Toxoplasmosis: a Comprehensive Clinical Guide. Cambridge University Press, Cambridge: 277-295.

EATON R.B., LYNFIELD R., HSU H.-W. & G.F. GRADY (2001): Newborn screening for congenital *Toxoplasma* infection. — In: JOYNSON D.H.M. & T.G. WREGHITT (Eds.): Toxoplasmosis: a Comprehensive Clinical Guide. Cambridge University Press, Cambridge: 241-253.

ECKERT J. (2001): 5. Parasitologie. — In: KAYSER F.H., BIENZ K.A., ECKERT J. & R.M. ZINKERNAGEL: Medizinische Mikrobiologie. 10., komplett überarbeitete Auflage. G. Thieme Verlag, Stuttgart: 498-653.

EDELHOFER R. & H. ASPÖCK (1996): Infektionsquellen und Infektionswege aus der Sicht des Toxoplasmose-Screenings der Schwangeren in Österreich. — Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. **18**: 59-70.

FLAMM H., ASPÖCK H., PICHER O. & H. WERNER (1975): Die Toxoplasmose-Untersuchung von Schwangeren und Neugeborenen. — Öst. Ärztg. **30** (6): 387-390.

GILBERT R.E. & C.S. PECKHAM (2001): Prenatal screening for toxoplasma infection. — In: JOYNSON D.H.M. & T.G. WREGHITT (Eds.): Toxoplasmosis: a Comprehensive Clinical Guide. Cambridge University Press, Cambridge: 214-240.

GROSS U. (1994): Toxoplasmose. — In RÖLLINGHOFF M. & M. ROMMEL: Immunologische und molekular Parasitologie. Gustav Fischer Verlag, Jena, Stuttgart: 83-103.

GROSS U. & H. PELLOUX (2000): Diagnosis in the pregnant woman. — In: AMBROISE-THOMAS P. & E. PETERSEN (Eds.): Congenital Toxoplasmosis. Scientific Background, Clinical Management and Control. – Springer Verlag, France: 121-130.

HUTCHISON W.M. (1965): Experimental transmission of *Toxoplasma gondii*. – Nature **206**: 961-962.

HUTCHISON W.M., DUNACHIE J.F., WORK K. & J.C. SIIM (1971): The life cycle of the coccidian parasite *Toxoplasma gondii* in the domestic cat. — Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. **65**: 380-399.

JOYNSON D.H.M. & E.C. GUY (2001): Laboratory diagnosis of toxoplasma infection. — In: JOYNSON D.H.M. & T.G. WREGHITT (Eds.): Toxoplasmosis: a Comprehensive Clinical Guide. Cambridge University Press, Cambridge: 296-318.

JANITSCHKE K. (1996): Toxoplasmose – Vorsorge bei Schwangeren und Neugeborenen in Deutschland. — Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. **18**: 19-24.

JANKU J. (1923): Pathogenesá a pathologická anatomie tak nazveného vrozeného kolobomu zluté skvrany v oku normálné velikém a mikrophthalmickém s nálezem parazitu v sitnici. — Cas. Lék`ces. **62**: 1021, 1054, 1081, 1111, 1138.

LEVADITI C. (1928): Au sujét de certaines protozooses héréditaires humaines à localization oculaires et nerveuses. — Compt. Rend. Soc. Biol. **98**: 297.

MCCABE R.E. (2001): Antitoxoplasma chemotherapy. — In: JOYNSON D.H.M. & T.G. WREGHITT (Eds.): Toxoplasmosis: a Comprehensive Clinical Guide. Cambridge University Press, Cambridge: 319-359.

MUGRIDGE N.B., MORRISON D.A., HECKEROTH A.R., JOHNSON A.M. & A.M. TENTER (1999): Phylogenetic analysis based on



© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

full-length large subunit ribosomal RNA gene sequence comparison reveals that *Neospora caninum* is more closely related to *Hammondia heydorni* than to *Toxoplasma gondii*. — Int. J. Parasitol. **29**: 1545-1556.

NICOLLE D. & L. MANCEAUX (1908): Sur une infection à corps de Leishman (ou organismes voisins) du gondi. — Compt. Rend. l'Acad. Sci (Paris) **147**: 763-766.

PIEKARSKI G. & H.M. WITTE (1971): Experimentelle und histologische Studien zur *Toxoplasma*-Infektion der Hauskatze. — Z. Parasitenk. **36**: 95-121.

PETERSEN E. & J.P. DUBEY (2001): Biology of toxoplasmosis. — In: JOYNSON D.H.M. & T.G. WREGHITT (Eds.): Toxoplasmosis: a Comprehensive Clinical Guide. Cambridge University Press, Cambridge: 1-42.

RAUTENSTRAUCH R.F.-J. (1997): Die serologischen Nachweisverfahren bei der Diagnose der Toxoplasmose bis zur Entwicklung des SABIN-FELDMAN-Tests. —Diss. Fachber. Humanmedizin, Philipps-Univ. Marburg: 1-147.

SIMON S. & M. JÄNNER (1981): Farbatlas der Pädiatrie mit differentialdiagnostischen Hinweisen. — F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York: 94-95.

TENTER A.M., BARTA J.R., BEVERIDGE I., DUSZYNSKI D.W., MEHLHORN H., MORRISON D.A., THOMPSON R.C.A. & P.A. CONRAD (2002): The conceptual basis for a new classification of the coccidia. — Int. J. Parasitol. **32**: 595-616.

THALHAMER O. (1957): Die Toxoplasmose bei Mensch und Tier. — Verlag für Medizinische Wissenschaften Wilhelm Maudrich, Wien: 1-307.

THULLIEZ P. (2001): Maternal and foetal infection. — In: JOYNSON D.H.M. & T.G. WREGHITT (Eds.): Toxoplasmosis: a Comprehensive Clinical Guide. Cambridge University Press, Cambridge: 193-213.

VANDER-MÖSE A. & J.R. MÖSE (2000): Erstinfektion während der Schwangerschaft: Vorbeugung, Erkennung, Behandlung. Toxoplasmen. — Österr. Apotheker Ztg. **54**: 1168-1172.

WALOCHNIK J. & H. ASPÖCK (2002): Parasitologie und Molekularbiologie. — Denisia **6**: 97-114.

WOLF A., COWEN D. & B.H. PAIGE (1939): Human toxoplasmosis. Occurrence in infants as an encephalomyelitis. Verification by transmission to animals. — Science **89**: 226-227

Anschrift der Verfasser:

Univ.-Prof. Dr. Horst ASPÖCK
Ao. Univ.-Prof. Dr. Herbert AUER
MAG. DR. JULIA WALOCHNIK
Abteilung für Medizinische Parasitologie
Klinisches Institut für Hygiene und
Medizinische Mikrobiologie der Universität
Kinderspitalgasse 15
A-1095 Wien
Austria
E-mail: horst.aspoeck@univie.ac.at

